

VNIVERSITAT DE VALÈNCIA



FACULTAT DE MEDICINA

DEPARTAMENT DE FISIOLOGIA

Doctorado 190D Ciencias Aplicadas al Deporte

**Análisis de los marcadores genéticos y otros
factores de riesgo asociados a la tendinopatía
del manguito rotador.**

Tesis Doctoral

Presentado por:

D^a. Diana Gallego de Marcos

Dirigida por:

Dr. D. Yasser Alakhdar Mohmara

Dr. D. Antonio Alberola Aguilar

Dr. D. Emilio Soria Olivas

Valencia, 2015

Dr. D. **Yasser Alakhdar Mohmara**, doctor por la Universidad Católica San Antonio de Murcia y adscrito al Departament de Fisioteràpia de la Universitat de València.

Dr. D. **Antonio Alberola Aguilar**, doctor por la Universitat de València y adscrito al Departament de Fisiologia de la Universitat de València.

Dr. D. **Emilio Soria Olivas**, doctor por la Universitat de València y adscrito al Departament d'Enginyeria Electrònica de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo, titulado:

“Análisis de los marcadores genéticos y otros factores de riesgo asociados a la tendinopatía del manguito rotador”.

Ha sido realizado bajo su dirección por D^a Diana Gallego de Marcos, para optar al grado de Doctor. Habiéndose concluido, y reuniendo a su juicio las condiciones de originalidad y rigor científico necesarias, autorizan su presentación a fin de que pueda ser defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expiden y firman la presente certificación en Valencia, a 30 de octubre de 2015.

*Ni la contradicción es indicio de falsedad, ni la falta de
contradicción es indicio de verdad.*

Blaise Pascal

Agradecimientos:

En primer lugar me gustaría agradecer a mis directores Antonio, Emilio y Yasser su dedicación y esfuerzo, ya que sin ellos no hubiese llegado este momento.

A María por habernos ayudado tantísimo sin pedir nada a cambio y siempre con la mejor de las predisposiciones.

A Felipe Querol por su apoyo al proyecto.

A todos las personas que han participado en el estudio y se han dejado "manipular" por nosotros sin ninguna queja (y sin desayunar).

A mis amigas por soportar las veladas monotemáticas y sacarme siempre una sonrisa.

Pero sobre todo a mi familia, por enseñarme a que hay que aspirar siempre a lo máximo, trabajar por ello y, si al final no sale, empezar de nuevo, ya que las oportunidades están ahí para el que cree en ellas.

Abreviaturas.

INS:	Instituto Nacional de Seguridad Social
TLB:	Tendón largo del bíceps
ECM:	Matriz extracelular
TCM_s:	Células madre del tendón
FACIT:	Fibrillas con triple hélices interrumpidas
IGF:	Factor de crecimiento insulínico.
TGF- β:	Factor de crecimiento transformante beta.
IL:	Interleuquina.
FGF:	Factor de crecimiento fibroblástico.
PG:	Prostaglandinas.
VEGF:	Factor de crecimiento vasoactivo endotelial.
MMP:	Metaloproteinasas de la matriz.
MAPK:	Proteínas quinasas activadas por mitógenos.
MNC:	Matriz no colágena.
COMP:	Proteína oligomérica de la matriz del cartílago.
PG:	Proteoglucano.
GAG:	Glucosaminoglucano.
SLRP:	Proteoglucanos pequeños ricos en leucina.
TNC:	Tenascina-C.
UMT:	Unión miotendinosa.
UOT:	Unión osteotendinosa.
MGF:	Factor de crecimiento mecánico.
LPS:	Lipoproteína lipasa.
CTGF:	Factor de crecimiento del tejido conectivo.
TIMP:	Inhibidor tisular de metaloproteinasas.

ADAMTs:	Metaloproteinasas con actividad de desintegrina con motivos de trombospondina.
PEG2:	Prostaglandina E2.
ANGPTL4:	Angiopoyetina 4.
ROM:	Rango de movilidad.
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
IMC:	Índice de masa corporal.
SNP:	Polimorfismo de un solo nucleótido.
EDS:	Síndrome de Ehlers-Danlos.
BMPs:	Proteínas morfogenéticas óseas.
AO:	Anticonceptivos orales.
MVIC:	Máxima contracción voluntaria isométrica.
SAP:	Bursa subacromial.
RM:	Resonancia magnética.
ARM:	Artrografía por resonancia magnética.
RI:	Rotación interna.
SOM:	<i>Self-Organizing Map</i> , mapa auto-organizado.
RF:	<i>Random Forest</i>

Índice.

I. INTRODUCCIÓN	21
1. Justificación	23
2. Aproximación conceptual.....	27
2.1. <i>Características del hombro</i>	27
2.1.1. <i>Anatomía</i>	27
2.1.2. <i>Biomecánica</i>	32
2.1.3. <i>Vascularización</i>	34
2.1.4. <i>Inervación</i>	34
2.2. <i>Características específicas de los tendones</i>	35
2.2.1. <i>Composición</i>	35
2.2.2. <i>Organización</i>	47
2.2.3. <i>Aporte sanguíneo</i>	48
2.2.4. <i>Inervación</i>	50
2.2.5. <i>Biomecánica</i>	51
2.2.6. <i>Respuestas fisiológicas a la carga</i>	53
2.3. <i>Patología tendinosa</i>	58
2.3.1. <i>Definición</i>	58
2.3.2. <i>Tipos de patologías tendinosas</i>	59
2.3.3. <i>Cambios patológicos</i>	62
2.3.4. <i>Clínica y diagnóstico de la tendinopatía</i>	66
2.3.5. <i>Factores de riesgo asociados a la tendinopatía</i>	67
2.3.6. <i>Tendinopatía del manguito rotador</i>	86
3. Resumen de la justificación de los objetivos e hipótesis de trabajo.....	94
II. MATERIAL Y MÉTODO.....	97
1. Estudio.....	99
2. Localización.....	99
3. Población	99
4. Criterios de inclusión	101
5. Criterios de exclusión.....	101
6. Grupos.....	102
7. Material.....	103
8. Protocolo / procedimiento	106
9. Técnicas e instrumentos de recolección de datos	110

10. Software	126
11. Análisis estadístico de los datos	126
12. Tamaño de la muestra.....	128
III. RESULTADOS	130
1. Distribución de la muestra	133
2. Datos demográficos	134
3. Indicadores metabólicos.....	137
4. Polimorfismos genéticos	139
5. Laxitud.....	144
6. Disciplinas deportivas	145
7. Cuestionarios.....	149
8. Test de valoración	150
9. Mapas auto-organizados.....	152
10. Método de selección de características	155
IV. DISCUSIÓN	161
V. CONCLUSIONES	183
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	187
VII. ANEXOS	215
Anexo 1: autorización comité ético.....	217
Anexo 2: consentimiento informado.....	218
Anexo 3: hoja de registro de datos.....	220
Anexo 4: cuestionario de genética básica	221
Anexo 5: cuestionario nivel de actividad del hombro	228
Anexo 6: DASH	229
Anexo 7: test de Beighton.....	230

Índice de figuras.

Figura 1: componentes óseos de la articulación glenohumeral.	29
Figura 2: musculatura de la articulación glenohumeral.	29
Figura 3: origen musculatura manguito rotador.	31
Figura 4: movimientos del hombro en relación con los planos.	33
Figura 5: reconstrucción tridimensional tendón sano.	38
Figura 6: organización jerárquica del tendón.	40
Figura 7: fibrillas de colágeno del tendón patelar de la rata.	41
Figura 8: esquema procesos básicos de la síntesis/degradación del colágeno.	43
Figura 9: fibras de colágeno en estado de reposo.	52
Figura 10: fibras de colágeno tras ser sometidas a tensión.	52
Figura 11: esquema de la síntesis/degradación del colágeno post ejercicio.	57
Figura 12: esquema de los cambios producidos en el tendón en función de la carga.	62
Figura 13: esquema fases tendinopatía del manguito rotador.	92
Figura 14: goniómetro.	104
Figura 15: analizador composición corporal TANITA®.	104

Figura 16: cinta antropométrica.	105
Figura 17: tallímetro retráctil.	105
Figura 18: ecógrafo NanoMaxx®.	105
Figura 19: material para la extracción sanguínea.	106
Figura 20: analizador de glucosa en sangre.	106
Figura 21: cronograma de trabajo.	109
Figura 22: esquema de medición altura en plano de Frankfort.	111
Figura 23: esquema ítems cuestionario de genética básica.	112
Figura 24: test de flexión de hombro.	114
Figura 25: test de extensión de hombro.	114
Figura 26: test de abducción de hombro.	115
Figura 27: test de aducción de hombro.	115
Figura 28: test de rotación externa de hombro.	115
Figura 29: test de rotación interna de hombro.	115
Figura 30: test de Jobe.	116
Figura 31: test de Gerber.	117
Figura 32: test de Hornblower.	118
Figura 33: test de <i>Drop Sign</i> .	118
Figura 34: extracción sanguínea.	120
Figura 35: almacenamiento muestras sanguíneas.	121
Figura 36: ultracongelador.	121
Figura 37: Unidad de Genética Molecular.	122
Figura 38: colocación paciente examen TLB.	123
Figura 39: imagen ecográfica TLB.	123
Figura 40: colocación paciente examen subescapular.	124

Figura 41: imagen ecográfica subescapular.	124
Figura 42: colocación paciente examen supraespinoso.	125
Figura 43: imagen ecográfica supraespinoso.	125
Figura 44: colocación paciente examen redondo menor e infraespinoso.	125
Figura 45: imagen ecográfica redondo menor e infraespinoso.	126
Figura 46: proceso llevado a cabo para el análisis estadístico.	128
Figura 47: mapa de etiquetas de un mapa auto- organizado.	153
Figura 48: mapa de componentes de los SOM y <i>cluster</i> representativo de las zonas próximas que comparten características comunes.	154

Índice de tablas.

Tabla 1: esquema de los rangos de movimiento del hombro.	32
Tabla 2: características y funciones de los principales PG _s .	45
Tabla 3: porcentaje de la máxima contracción muscular isométrica en función de la especialidad deportiva.	87
Tabla 4: tabla de distribución de la muestra según grupo y genotipos del COL5a1 rs12722 en porcentajes.	140
Tabla 5: tabla de distribución de la muestra según grupo y genotipos del COL11a1 rs3753841 en porcentajes.	141
Tabla 6: tabla de distribución de la muestra según grupo y genotipos del COL11a1 rs1676486 en porcentajes.	142
Tabla 7: tabla de distribución de la muestra según grupo y genotipos del COL11a2 rs1799907 en porcentajes.	143
Tabla 8: tabla de distribución de la muestra según el tipo de tendinopatía pasada y el nivel de práctica deportiva en deportes de lanzamiento.	147
Tabla 9: tabla de distribución de la muestra según el tipo de tendinopatía actual y el nivel de práctica deportiva en deportes de contacto.	148

Tabla 10: valores del área bajo la curva de los 4 modelos del análisis 1.	156
Tabla 11: representación de las variables ordenadas estudiadas en el análisis 1 por importancia tras efectuar el modelo RF.	157
Tabla 12: valores del área bajo la curva de los 4 modelos llevados a cabo en el análisis 2.	158
Tabla 13: representación de las variables estudiadas en el análisis 2 ordenadas por importancia tras efectuar el modelo lineal.	159

Índice de gráficos.

Gráfico 1: curva de esfuerzo/tensión del tendón	53
Gráfico 2: respuesta inmune y alteraciones vasculares de los tendones del manguito rotador en función del estadio de la patología.	90
Gráfico 3: gráfico de sectores de la presentación de la tendinopatía.	133
Gráfico 4: gráfico de barras de la distribución de sexo por grupos.	134
Gráfico 5: gráfico de sectores de los porcentajes de mujeres que hacen uso de anticonceptivos orales por grupo.	134
Gráfico 6: diagrama de cajas comparativo de los resultados de edad en grupo control y patológico.	135
Gráfico 7: diagrama de cajas comparativo de los resultados del IMC en grupo control y patológico.	135
Gráfico 8: diagrama de cajas comparativo del % de grasa en grupo control y patológico.	136
Gráfico 9: diagrama de cajas de los niveles de glucemia en grupo control y patológico.	137
Gráfico 10: gráfico de mosaico para las variables grupo y HTA/hipercolesterolemia familiar.	138
Gráfico 11: gráfico de mosaico para las variables grupo y COL5a1 rs12722.	139
Gráfico 12: gráfico de mosaico para las variables manifestación de la tendinopatía actual y COL5a1 rs12722.	140

Gráfico 13: gráfico de mosaico para las variables tendinopatía actual y COL11a1 rs3753841.	141
Gráfico 14: gráfico de mosaico para las variables tendinopatía actual y COL11a1 rs1676486.	142
Gráfico 15: gráfico de mosaico para las variables tendinopatía actual y COL11a2 rs1799907.	143
Gráfico 16: diagrama de cajas de los niveles de glucemia en grupo control y patológico.	144
Gráfico 17: gráfico lineal de los datos de laxitud en función del genotipo del COL5A1 rs12722.	145
Gráfico 18: gráfico de mosaico para las variables deporte de lanzamiento y tendinopatía actual.	146
Gráfico 19: gráfico de mosaico para las variables deporte de lanzamiento y tendinopatía pasada.	147
Gráfico 20: gráfico de mosaico para las variables deporte de contacto y tendinopatía actual.	148
Gráfico 21: diagrama de cajas de los resultados del DASH general en grupo control y patológico.	149
Gráfico 22: diagrama de cajas de los resultados del DASH sección deportes en grupo control y patológico.	149
Gráfico 23: diagrama de cajas de los resultados del DASH sección laboral en grupo control y patológico.	150
Gráfico 24: gráfico de barras del % de positivos en los diferentes test en función del grupo control/patológico.	152
Gráfico 25: gráfico de representación de la curva ROC para los 4 modelos analizados en el análisis 1.	153

Gráfico 26: gráfico de representación de la curva
ROC para los 4 modelos analizados en el análisis 2.

158

I. INTRODUCCIÓN

1. Justificación.

La tendinopatía es una condición común que afecta a un elevado porcentaje de la población, caracterizada por la presencia de dolor y disfunción (1). De todas las lesiones musculoesqueléticas, la tendinopatía representa el 30% de ellas (2).

La prevalencia de la patología de hombro es de entre el 16% y el 20% de la población general (3,4), relatándose más de cien nuevos casos al año por cada médico de medicina general (4).

Por otra parte, la reincidencia de esta patología es muy elevada, ya que más del 70% de los pacientes presentan un nuevo episodio dentro de las seis primeras semanas. En un 50% de los casos persisten las molestias pasados seis meses y en el 40% de los pacientes se observa una recuperación incompleta pasado un año del primer episodio (4).

La prevalencia de esta patología aumenta con la edad debido a la degeneración que sufren los tendones, no obstante, también es diagnosticada en deportistas jóvenes (5), así como en trabajadores que desempeñan tareas repetitivas con el miembro superior en posiciones que requieran mantener los codos en elevación, acciones de levantar y alcanzar o el uso continuado del brazo en abducción o flexión (6).

En el ámbito deportivo, los deportistas de especialidades deportivas que requieran realizar movimientos por encima de la

cabeza como es el caso del béisbol, sófbol, waterpolo, tenis y voleibol, representan un grupo poblacional con elevado riesgo lesivo debido a los factores mecánicos asociados a movimientos explosivos de elevación, abducción y rotación externa hombro (7).

El grado de afectación de esta patología es muy variable, pudiendo incluso requerir cirugía (8). Por tanto, es importante tener en cuenta no solamente la alta frecuencia con la que se produce sino también el elevado coste asociado a su tratamiento.

En relación a la incapacidad laboral concomitante a esta patología, el Instituto de Seguridad Social (INSS) estima que el tiempo estándar de baja laboral se sitúa alrededor de los 30 días (6).

Aunque esta patología se localiza frecuentemente en el brazo dominante, es posible también, que se manifieste de manera bilateral e incluso en regiones del tendón en los que el nivel de carga no alcanza su máximo (9). Esta observación sugiere que puede haber otros mecanismos involucrados en el desarrollo de la patología más allá de la propia carga a la que se somete el tendón.

En los últimos años, se han llevado a cabo numerosos estudios en los que se analiza la relevancia de estos otros factores como desencadenantes y/o aquellos que perpetúan la patología, entre ellos se pueden destacar los conducidos por Longo *et al.* en 2009 donde hallaron una correlación entre los niveles de glucosa

en el plasma y la presencia de tendinopatía en el manguito rotador (10). Collins *et al.* (2009) por su parte, analizaron la correlación entre diferentes factores genéticos y la tendinopatía (11). Andersson *et al.* en 2011 basaron su investigación en la influencia de las sustancias neuroquímicas como las citoquinas en la afectación bilateral de la tendinopatía (12). Más recientemente, la revisión llevada a cabo por Rio *et al.* (2014) destacó la importancia del sistema nervioso central como potencial causante del dolor en las tendinopatías debido a un estado de sensibilización central en el que se producen cambios funcionales dentro del sistema nervioso como la generación de potenciales de acción ectópicos, formación de nuevos circuitos sinápticos o los cambios topográficos corticales (13).

Hasta la fecha, varios estudios han descrito la contribución de los factores genéticos a la presencia de la tendinopatía aquilea y rotuliana (14–16), sin embargo, solamente unos cuantos han estudiado su influencia en el manguito rotador. Esta es una de las razones por las que este estudio pretende analizar la presencia de diversos marcadores genéticos, así como otros factores de riesgo conocidos en la tendinopatía del manguito rotador.

Siendo así, podrían abrirse nuevas vías para estratificar a la población en general y a los atletas en particular, según el nivel de riesgo de sufrir una lesión tendinosa. Además, puede constituir una herramienta clave a la hora de establecer medidas preventivas y desarrollar protocolos individualizados no

solamente de tratamiento sino también de entrenamiento específico que minimice al máximo el riesgo de sufrir esta lesión.

2. Aproximación conceptual.

2.1. Características del hombro.

El hombro presenta unas características únicas que le hacen vulnerable a padecer un riesgo elevado de lesión. Esto es así debido al complejo entramado muscular y articular que lo compone, además de la gran versatilidad de movimiento que presenta (17).

2.1.1. Anatomía.

Según Drake (2006), el hombro es la región de la extremidad superior que une el tronco y el cuello, está formado a nivel óseo por la clavícula y la escápula (cintura escapular) y el extremo proximal del húmero (18).

Está formado por tres articulaciones que le aportan un amplio rango de movimiento, estas articulaciones son la esternoclavicular, acromioclavicular y la glenohumeral.

Además, posee un gran número de ligamentos que aportan estabilidad a dichas articulaciones como son los ligamentos esternoclaviculares anterior y posterior, interclavicular y costoclavicular en la articulación esternoclavicular, ligamentos acromioclavicular y coracoclavicular en la acromioclavicular y ligamentos glenohumerales superior, medio e inferior, ligamento coracohumeral y ligamento transversal del húmero.

Debido a la naturaleza del presente trabajo, es en la articulación glenohumeral donde se va a centrar la atención ya que, como veremos a continuación, es donde se localiza el manguito rotador.

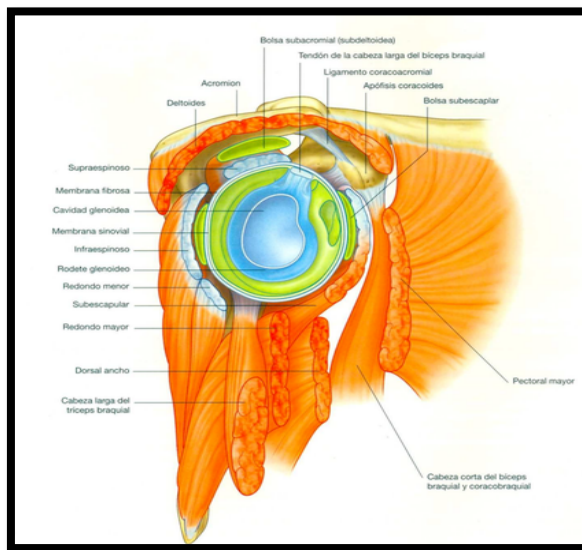
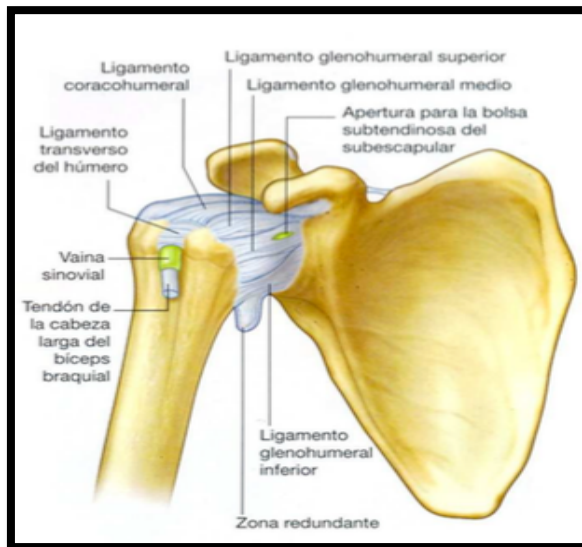
Seguendo el mismo trabajo de Drake 2006 se señala que, la articulación glenohumeral está formada por la cabeza del húmero y la fosa glenoidea de la escápula, conformando una articulación de tipo sinovial. Para aumentar la profundidad y congruencia de dicha articulación se encuentra un collar fibrocartilaginoso llamado rodete glenoideo que aumenta la profundidad y superficie de la cavidad glenoidea.

Rodeando la articulación se encuentra una membrana sinovial que une los bordes articulares. Esta membrana presenta unos recesos denominados bolsas sinoviales cuya función es la de disminuir la fricción entre los tendones y la cápsula articular y los huesos adyacentes.

Además, presenta una membrana fibrosa (cápsula) que une el borde de la cavidad glenoidea y el cuello anatómico del húmero.

La estabilidad de la articulación se consigue por medio de elementos estáticos (arco óseo formado por la apófisis coracoides y el acromion y los ligamentos coracoacromiales) y elementos dinámicos (tendones de los músculos del manguito rotador) (18).

A continuación se presentan dos imágenes en las que se muestran los componentes de la articulación glenohumeral.



Figuras 1 y 2: imágenes de los componentes de la articulación glenohumeral. En la figura 1 (imagen superior) se observa los componentes óseos así como los ligamentos y la cápsula. En la figura 2 (imagen inferior) se observan los diferentes músculos que componen la articulación. Tomado de Drake 2006 (18).

Manguito rotador.

Según Drake (2006), el manguito rotador está formado por los tendones de los músculos supraespinoso, infraespinoso, redondo menor, subescapular y tendón largo del bíceps, estos tendones se entremezclan con la cápsula articular tapizando la articulación y garantizando la correcta posición de la cabeza humeral dentro de la fosa glenoidea.

- Supraespinoso: este músculo se origina en la parte central de la fosa supraespinosa de la escápula, discurre por debajo del acromion y del ligamento coracoacromial y se inserta en las facetas superiores y mediales de la tuberosidad mayor del húmero.
- Infraespinoso: se origina en la fosa infraespinosa, la espina de la escápula y los septos intermusculares que lo separan del redondo menor, sus fibras discurren oblicuamente hacia arriba terminando en un tendón que se une a la cápsula, su inserción se produce en el medio de la tuberosidad mayor del húmero.
- Redondo menor: se origina en la fosa infraespinosa por encima del redondo mayor, discurren paralelo al músculo infraespinoso e insertándose en la faceta inferior de la tuberosidad mayor del húmero.
- Subescapular: su origen se da en la fosa subescapular por medio de cuatro vientres musculares que convergen en un

tendón que discurre por debajo de la apófisis coracoides insertándose en la tuberosidad menor del húmero.

- Tendón largo del bíceps (TLB): se origina en el tubérculo supraglenoideo de la escápula y la porción adyacente del labrum glenoideo, pasa a través de la articulación, recorriendo el surco intertubercular del húmero, donde dejar de ser intraarticular pero mantiene su tendón recubierto por una capa serosa (vaina). Pasada la axila forma un vientre muscular que se une a la cabeza corta del bíceps siguiendo su trayecto. Aunque el bíceps braquial no es considerado un músculo integrante del manguito rotador, el TLB debido a su importante función estabilizadora de la articulación queda englobado como componente del manguito.

A continuación, se puede observar cómo los músculos del manguito rotador rodean la cabeza humeral aportando estabilidad a la articulación (19).

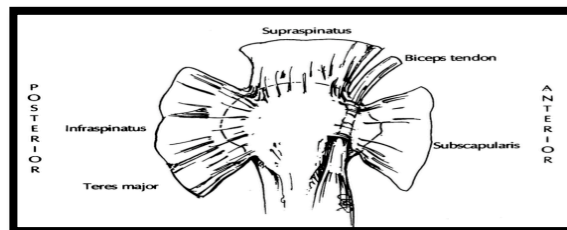


Figura 3: imagen de las zonas de origen en la cabeza humeral de los diferentes músculos del manguito rotador. Tomado de Glenn 2000 (19).

2.1.2. Biomecánica.

Según Kapandji (2012), el hombro presenta movimiento en tres grados de libertad y tres planos permitiendo orientar el miembro superior en los tres planos del espacio. En el eje transversal se producen los movimientos de flexo-extensión (plano sagital), en el eje anteroposterior los de abducción y aducción (plano frontal), en el eje vertical los movimientos de flexión y extensión horizontales a 90º de abducción (plano horizontal) y en el eje longitudinal del húmero las rotaciones externas/internas del brazo y miembro superior. Además de los movimientos en los tres ejes, se produce un movimiento combinado de estos tres denominado circunducción (20).

A continuación se muestra una tabla de los principales movimientos con su rango máximo de movimiento.

Eje	Movimiento y rango máximo de movimiento	
Transversal	Flexión: 180º	Extensión: 45º-50º
Anteroposterior	Abducción: 180º	Aducción: 30º-45º (acompañada de flexión)
Vertical	Flexión horizontal: 140º	Extensión horizontal: 30º
Longitudinal del brazo	Rotación externa: 80º (posición anatómica y codo a 90º de flexión).	Rotación interna: 30º (posición anatómica y codo a 90º de flexión).

Tabla 1: esquema de los rangos de movimiento del hombro y los respectivos planos, adaptado de Kapandji 2012 (20).

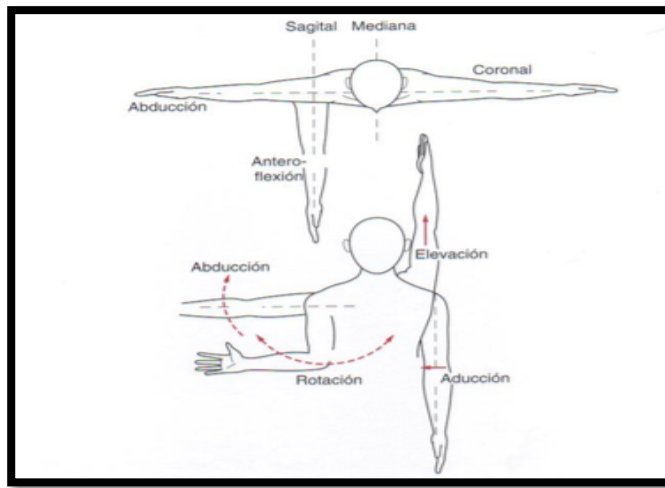


Figura 4: imagen de los principales movimientos del hombro en relación a los planos de movimiento, tomado de Cailliet 2006 (21).

Según Cailliet (2006), el movimiento glenohumeral presenta una serie de limitaciones impuestas por las estructuras anatómicas de la articulación. Cuando se realiza una abducción, o flexión, se produce un tope anatómico debido a la presencia del acromion o el ligamento coracoacromial, este tope se encuentra en torno a los 60° cuando el brazo es rotado internamente, mientras que con una rotación externa la tuberosidad mayor pasa posteriormente permitiendo llegar hasta los 120° , el resto del movimiento hasta los 180° se realiza mediante una báscula de la escápula.

Para permitir un adecuado movimiento de la cabeza humeral dentro de la articulación es necesario un movimiento oscilante descendente sobre la fosa glenoidea. Este movimiento

está controlado fundamentalmente por los músculos del manguito rotador aunque intervienen de manera coordinada otros músculos como son el deltoides, dorsal mayor y pectoral mayor y menor (21)

En determinadas actividades deportivas de alta energía de la extremidad superior como los saques, tiros o acciones de impacto, se requiere un movimiento integrado, multisegmentado y secuencial tanto de las articulaciones individuales como de la acción muscular, si alguno de estos elementos falla, la integridad de la articulación puede verse afectada (22).

2.1.3. Vascularización.

La vascularización de la región del hombro es mantenida a través de las arterias supraescapular, circunfleja humeral posterior, circunfleja de la escápula, subescapular, suprahumeral y toracoabdominal (23,24). No obstante, se pueden encontrar algunas discrepancias según autores fundamentalmente en la vascularización de la zona crítica del manguito, así como pequeñas diferencias en la microvascularización y el efecto de una deficiente vascularización en el desarrollo de patología tendinosa (23).

2.1.4. Inervación.

La inervación del hombro en su cara anterior corre a cargo del nervio subescapular (C5-C6), axilar (C5-C6) y pectoral lateral

(C5-C6), mientras que su cara posterior es inervada por ramas de los nervios supraescapular (C5-C6) y axilar (C5-C6) (25). No obstante, la inervación específica de los tendones será explicada en párrafos posteriores.

2.2. Características específicas de los tendones

Los tendones son estructuras densas y fibrosas de tejido conectivo que se interponen entre el músculo y el hueso, cuya función principal es transmitir la energía generada por el músculo a las articulaciones para así producir un movimiento articular, al mismo tiempo que ayuda a estabilizar dicho movimiento (26–28).

Así como ocurre en otras estructuras del cuerpo, hay una relación estrecha entre estructura y función en el tendón (29), por tanto, la forma del tendón variará en función de las exigencias requeridas al complejo músculo-tendón, pudiendo encontrar tendones planos, cilíndricos, estrechos y largos, cortos y gruesos, entre otros (28). No obstante, el tendón posee una composición y una jerarquía propia que le confieren unas características únicas.

2.2.1. Composición.

Los tendones están formados por fibras de colágeno altamente alineadas organizados como fibras. Estas fibras junto con los fibroblastos del tendón están agrupados en fascículos, que a su vez están unidos entre sí por vainas de tejido conjuntivo

conformando el tendón (30,31). El colágeno representa el 60-85% del peso seco del tendón, con mayor proporción de colágeno tipo I, aunque también se puede encontrar colágeno tipo III, IV, V y VI (32).

Además de esta matriz colágena, se encuentra entremezclado entre cada nivel de la jerarquía una pequeña cantidad de matriz no colágena constituida fundamentalmente por glucoproteínas (31,33).

En cuanto a las células presentes en el tendón, observamos que el 90-95% de ellas corresponde a los fibroblastos, aunque también, se pueden hallar células endoteliales y condrocitos (28).

Según Juneja (2013) el peso seco del tendón en circunstancias normales compone el 30% aproximadamente de la masa total, siendo el colágeno, como acabamos de citar, el componente fundamental. Además se encuentran cantidades variables de otros componentes como es el caso de la elastina 2%, 1%-5% proteoglucanos, y 0.2% de componentes inorgánicos como el cobre, manganeso y calcio (34).

Por tanto se podría decir que estructuralmente el tendón está compuesto por un conjunto de células situadas dentro de una matriz extracelular (MEC) con un componente principal, el colágeno (35).

Células.

Las células que componen el tendón en el nacimiento son en su mayoría tenoblastos, presentando un elevado ratio célula-matriz (30). Estas células inmaduras poseen forma de huso y presentan una gran actividad metabólica. A medida que el tendón madura se produce una modificación de las células con una disminución del ratio y una alteración de la forma, a partir de este momento de maduración se habla de tenocitos en lugar de tenoblastos (28). Estas células presentan una forma más alargada y una disminución de la actividad metabólica.

Como hemos citado anteriormente, además de los tenoblastos y tenocitos que representan el 90-95% de las células presentes en el tendón, podemos encontrar otros elementos celulares como es el caso de los condrocitos en las zona de inserción ósea, células sinoviales, vasculares y mastocitos (30,35,36).

Los fibroblastos tienen un papel fundamental en el mantenimiento del tendón, la adaptación a los cambios en la homeostasis y la remodelación (33). Los tenocitos sintetizan las moléculas de la matriz extracelular como el colágeno, los proteoglucanos y otras proteínas (28). Al igual que en la mayoría de las células de nuestro organismo, los tenocitos tienen un papel fundamental en la generación de energía ya que en ellos se produce tanto el ciclo de Krebs como la glicolisis anaeróbica y la vía de la pentosa fosfato, no obstante, con el incremento de la

edad la producción de energía se torna mayoritariamente anaeróbica (30). En la imagen de la derecha se puede observar como se alinean dos tenocitos en el interior del tendón sano.

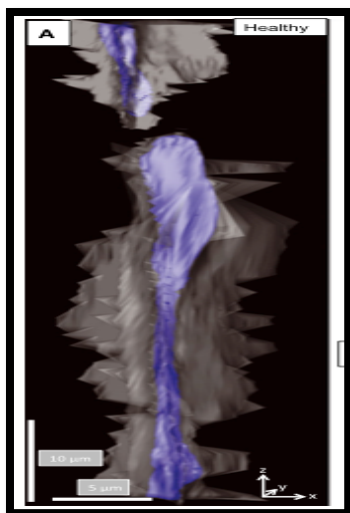


Figura 5: reconstrucción tridimensional que muestra dos células de un tendón saludable. Se puede observar como las células se encuentran alineadas paralelamente. Tomado de Pingel 2014 (37).

Además de las células citadas anteriormente, recientemente se investiga la posibilidad de que en el tendón maduro se encuentren células madres especializadas denominadas células madre del tendón (TCM_s) (38,39).

Este tipo de células se caracteriza por su capacidad de reproducirse y de diferenciarse en tenocitos y no tenocitos (adipocitos, condrocitos y osteocitos) (38–41). Además existe la posibilidad de que estas células sean también responsables del desarrollo de determinadas patologías del tendón debido a una aberración en la diferenciación producida por una carga excesiva, no obstante, es necesario realizar muchos más estudios en este campo para confirmar esta hipótesis (39). Otros procesos en los

que podrían intervenir las TCMs en la homeostasis del colágeno por medio de su diferenciación y la producción de factores trópicos (40).

En cuanto a su localización, tal y como recoge Lui en 2013, es posible encontrar este tipo de células tanto en el peritendón como en su interior (40).

Colágeno.

El colágeno es la proteína más abundante de la MEC, su función está relacionada con la formación de las sustancias fibrilares y microfibrilares de la MEC, además tiene un papel fundamental en la determinación de las propiedades específicas de cada tejido (32).

El colágeno se estructura de manera jerárquica de menor a mayor complejidad. La menor unidad de esta jerarquía la compone las moléculas solubles de tropocolágeno, que están formadas por una cadena polipéptida de triple hélice que se agrupa mediante enlaces cruzados para formar moléculas insolubles de colágeno, estas moléculas por su parte se agregan en forma de microfibrillas (27,35). Posteriormente, las microfibrillas se agrupan con las colindantes conformando un enrejado característico denominado fibrilla. La alineación de las fibrillas es heterogéneo, a nivel local la dirección principal se alinea con la dirección de la carga, la entesis o la inserción ósea (42).

En el siguiente nivel, las fibrillas se agrupan formando fibras de tamaño variable denominados haces primarios. Un grupo de fibras se combina formando un fascículo (haces secundarios). En este nivel se puede observar a nivel histológico una forma característica de “*crimp*” o espiral. Finalmente, varios fascículos se agrupan (haces terciarios) a través de una membrana para formar el tendón (43).

A continuación se muestra una imagen de la composición básica del tendón con los elementos citados anteriormente.

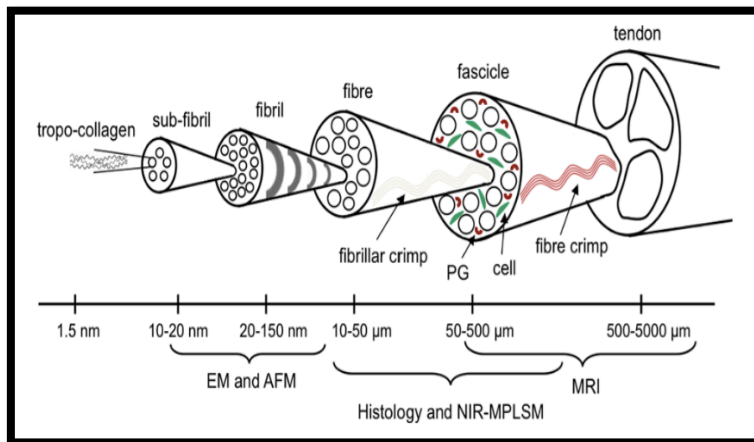


Figura 6: organización jerárquica del tendón en función del tamaño desde la escala nanométrica hasta el centímetro. Tomado de Thompson 2013 (42).

Las fibras constituyen la unidad básica del tendón, pudiéndose testar mecánicamente y siendo visibles en el microscopio. A pesar de que las fibras se orientan fundamentalmente de manera longitudinal al tendón, es posible encontrar fibras que se orientan transversalmente y horizontalmente formando espirales (30,35).

En la imagen presentada a continuación, se puede observar como las fibras de colágeno se alinean paralelamente en el tendón patelar de la rata en un tendón sano.

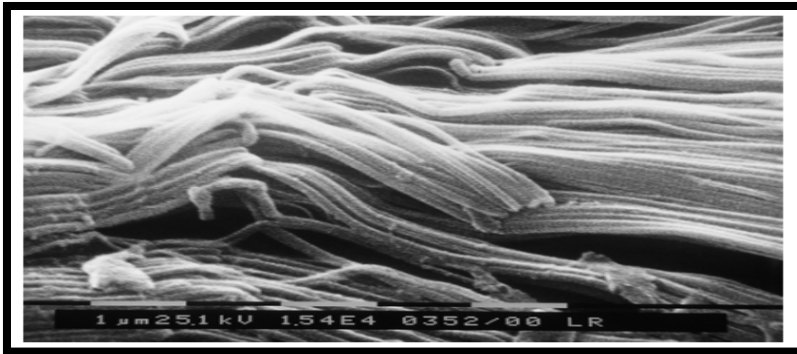


Figura 7: fibrillas de colágeno de tendón patelar de la rata, tomado de Franchi 2007 (28).

El proceso de maduración de las fibrillas de colágeno se denomina fibrillogénesis, cuyo comienzo se produce en la embriogénesis y continúa después del nacimiento. Durante este proceso se forma el colágeno tipo I seguido de un crecimiento tanto lineal como lateral y una interacción con otras proteínas como otros tipos de colágeno o proteoglucanos. En el tendón, la fibrillogénesis se encarga de madurar las fibrillas de colágeno diferenciando los tejidos según forma y función (29,32).

A pesar de que el colágeno tipo I es el más abundante en el tendón con porcentajes variables según autores en torno al 96-98%, como ya hemos mencionado (34), junto a él se encuentran cantidades variables de colágeno tipo III, V, XI, XII y XIV (32). Si tenemos en cuenta la función que desempeña el colágeno en el tendón, destaca la importancia del colágeno tipo I en conferir las

propiedades mecánicas al tendón (43). Por su parte, el colágeno de tipo III desempeña un papel clave en la regulación de la fibrillogénesis y extensibilidad del tendón. Los tipos V y XI están asociados al colágeno tipo I y II, respectivamente, ya que determinan su cantidad y calidad (44), mientras que los tipos XII y XIV son colágenos asociados a las fibrillas con triples hélices interrumpidas (FACIT) (32).

Para garantizar estas funciones se requiere un proceso constante de recambio del colágeno que garantice una adecuada síntesis. Esta síntesis de colágeno comienza a nivel intracelular con la secreción de moléculas de procolágeno, seguido de un proceso extracelular donde el procolágeno se transforma en colágeno y mediante puentes cruzados se agrupa en fibrillas para conferir la estructura de jerárquica citada anteriormente (36).

Esta síntesis de colágeno se ve influenciada por numerosos factores de crecimiento que regulan la activación genética como es el caso del factor de crecimiento insulínico (IGF), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), interleucina (IL), factor de crecimiento fibroblástico (FGF), prostaglandinas (PG), factor de crecimiento vasoactivo endotelial (VEGF) todos ellos serán descritos en profundidad en apartados posteriores. Además de ellos, la carga como se verá más adelante, constituye un factor fundamental en la activación de esta síntesis (36).

Por otro lado, se ha de producir una degradación adecuada para mantener un equilibrio en el recambio del colágeno, se cree que esta degradación está mediada principalmente por

metaloproteinasas que actúan en el entorno extracelular, tales como metaloproteinasas de la matriz (MMP) (45), además de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) cuya función es la de inhibir la señal genética que activa la síntesis de colágeno (36).

A continuación se muestra un esquema de los procesos básicos en la síntesis/degradación del colágeno tipo I, donde se indican los factores de crecimiento potenciales que desempeñan una importante función reguladora de la activación génica. Las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK) juegan un importante rol en la regulación de la señal génica y las metaloproteinasas de la matriz (MMP) son los mayores reguladores de la degradación del colágeno en relación a la carga mecánica.

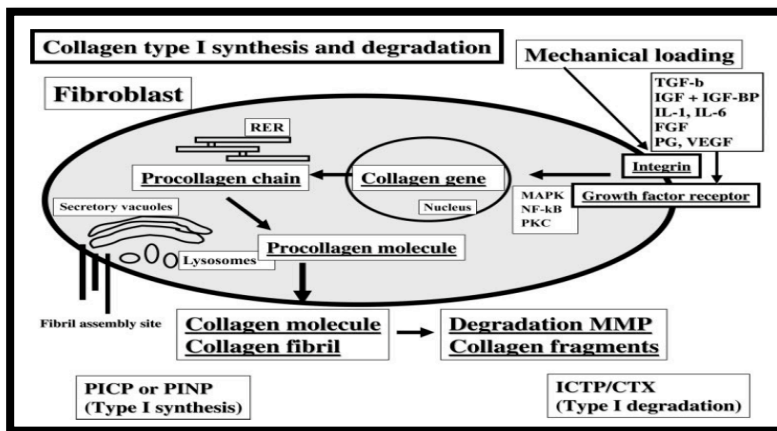


Figura 8: esquema de los procesos básicos de la síntesis/degradación del colágeno tipo I. TGF- β , factor de crecimiento transformante beta; IGF/IGF- BP factor de crecimiento insulínico y sus proteínas ligadas; IL, interleuquina; FGF, factor de crecimiento fibroblástico; PG, protaglandinas; VEGF, factor de crecimiento endotelial vasoactivo. Tomado de Kjaer 2004 (36).

Matriz extracelular no colágena.

En la matriz del tendón se encuentran intercaladas en cada nivel de la jerarquía colágena pequeñas cantidades de matriz no colágena (MNC) (26). El componente fundamental de esta matriz son las glucoproteínas, mayoritariamente proteoglucanos, aunque también se hay presencia de proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP), tenascina-C, lubricina y fibronectina entre otras (32,35). Además, se encuentran proporciones variables de elastina que es el mayor constituyente de las fibras elásticas de la MEC (32).

La función principal de esta matriz no colágena es la de aumentar las propiedades biomecánicas del tendón, estabilizar el colágeno, mantener su homeostasis y llevar a cabo la fibrilogénesis (30).

Proteoglucanos.

Los proteoglucanos (PGs) se componen de un núcleo de proteína unido por medio de un enlace covalente a una o más cadenas de glucosaminoglucanos (GAGs) (31). Estos GAGs varían su contenido en función de la localización del tendón y el tipo de tensión que soporte, pudiéndose dar mayores concentraciones de ácido hialurónico, condroitín y dermatán sulfato, keratan sulfato y heparina (30,34).

La mayoría de los PGs que se encuentran dentro del tendón son los proteoglucanos pequeños ricos en leucina (SLRPs),

aunque también se encuentran algunos proteoglucanos mayores como el agrecano y versicano. La decorina es la más abundante de entre los SLRP, representando aproximadamente el 80% del contenido total de proteoglucanos, no obstante, se encuentran también niveles más bajos de biglucano, fibromodulina y lumicano (26,46).

Los PGs aunque desempeñan diferentes funciones según el tipo que sea, tienen de manera general una función importante en la fusión de las fibras de colágeno así como en la alineación (36). Además modulan el crecimiento celular y la maduración y especialización de los tejidos. Pueden actuar también como filtro biológico, modulando la actividad de los factores de crecimiento de los tejidos y regulando la fibrillogénesis del colágeno (31).

De manera sintetizada, se destacan las funciones de los principales PGs en la tabla mostrada a continuación adaptada de Rees *et al.* (2009) (47).

Proteoglicano	Funciones y características
Agrecano	Resiste fuerzas de compresión y de cizallamiento, facilita el deslizamiento de haces de fibras de colágeno; aumento de los niveles en las regiones fibrocartilaginosas; es sometido a rápidos y consecutivos recambio con retención de MEC de los catabolitos resultantes.
Versicano	Modula la migración, adhesión y diferenciación celular, contribuye a las propiedades estructurales de MEC; más abundante en zonas de tensión; se degrada via agrecanasas y otras proteasas (no identificadas), con retención de MEC de los catabolitos resultantes.

Proteoglicano	Funciones y características	Referencias
Decorina	Ligado a las fibras de colágeno y regula la fibrillogénesis; ligado a factores de crecimiento, más predominante SLRP en el tendón; es sometido a escisión proteolítica a menor ratio que el agrecano/versicano vía proteasas no identificadas.	Iozzo (1999), Rees et al. (2000), Samiric et al. (2004a), Samiric et al. (2004b)
Biglicano	Ligado a las fibras de colágeno y regula la fibrillogénesis; ligado a factores de crecimiento, mayor concentración en regiones fibrocartilaginosas; es sometido a escisión proteolítica a menor ratio que el agrecano/versicano vía proteasas no identificadas.	Iozzo (1999), Robbins and Vogel (1994), Samiric et al. (2004a), Samiric et al. (2004b)
Lumicano	Ligado a las fibras de colágeno, regula la fibrillogénesis, ligado a factores de crecimiento.	Iozzo (1999), Jepsen et al. (2002), Waggett et al. (1998).
Fibromodulina	Ligado a las fibras de colágeno, regula la fibrillogénesis, ligado a factores de crecimiento.	Iozzo (1999), Jepsen et al. (2002), Waggett et al. (1998)
Queratocano	Ligado a las fibras de colágeno y regula la matriz colágena; mayor concentración en regiones fibrocartilaginosas.	Liu et al. (2003), Rees et al. (2008)
Proteoglicano 4	Provee lubricación durante la función normal del tendón, previene la adhesión celular de la superficie del tendón; predominantemente en el fibrocartilago del tendón.	Marcelino et al. (1999), Rees et al. (2002), Rhee et al. (2005)

Tabla 2: características y funciones de los principales PGs. MEC, matriz extracelular; SLRP, proteoglucanos pequeños ricos en leucina. Adaptado de Rees *et al.* 2009 (47).

Tenascina-C.

La tenascina-C (TNC) es una proteína elástica que puede alcanzar varias veces su longitud en reposo. Esta capacidad de variar su longitud es lo que le confiere su propiedad elástica. También se relaciona esta proteína con la capacidad de orientar y alinear el colágeno (48,49). La expresión de esta proteína está regulada por el estrés mecánico, por lo que en los tendones adultos normales, se expresa predominantemente en las regiones donde se transmiten altos niveles de fuerza mecánica, tales como las uniones miotendinosas y osteotendinosas (34).

Proteína oligomérica de la matriz del cartílago (COMP).

La COMP interactúa con el colágeno, las células y otras proteínas de la MEC del tendón. Su función principal es la de colaborar en la fibrillogénesis (26).

2.2.2. Organización.

Las fibras de colágeno están tapizadas en forma de haces de fibras por medio del endotendón. Esta capa forma una red reticular de tejido conectivo por donde transcurren los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios (35). Además, esta capa está relacionada con la hidratación de los proteoglicanos entre el endotendón y los fascículos (28).

Por encima del entodentón se encuentra una capa delicada de tejido conectivo laxo denominada epitendón (32). Esta capa forma una red fibrilar relativamente densa de colágeno donde se observan fibras longitudinales en su mayoría aunque también es posible encontrar transversas y oblicuas (30).

Superficialmente, el epitendón está recubierto por el paratendón, que es un tejido conectivo areolar laxo formado por colágeno tipo I y III, además de un pequeño número de fibrillas elásticas. Revistiendo el interior de esta capa se pueden encontrar células sinoviales (35). Este tejido peritendinoso actúa como una capa elástica permitiendo el movimiento del tendón contra los tejidos cercanos (28).

Además de estos elementos comunes en los diferentes tendones, según la función y forma de cada tendón, aparecen una serie de estructuras que rodean al tendón y que facilitan su deslizamiento y lubricación. De esta manera, se pueden encontrar capas sinoviales en áreas de mayor estrés mecánico o poleas de reflexión que actúan como fulcros proporcionando una mayor ventaja mecánica al tendón (28,30,35).

2.2.3. Aporte sanguíneo.

Los tendones poseen una vascularización rica durante su desarrollo con una profusa red de capilares, sin embargo, con la maduración, la vascularización se ve comprometida de manera

que el área del tendón que es ocupada por vasos sanguíneos es solamente del 1-2% (36,50).

Los tendones reciben el aporte sanguíneo de tres fuentes principales; los sistemas intrínsecos de la unión miotendinosa (UMT), los procedentes de la unión osteotendinosa (UOT) y del sistema extrínseco formado por los vasos procedentes de los tejidos conectivos colindantes como es el caso del paratendón, mesotendón o vainas sinoviales (50). El ratio de sangre suministrada por cada sistema varía en función del tendón (51).

En la UMT las arterias y arteriolas provienen del perimio continuando por los fascículos del tendón (36), no obstante, este sistema solamente aporta sangre al primer tercio del tendón (51).

En el caso de la UOT, los vasos no pasan directamente del hueso al tendón sino que se anastomosan con los del periostio formando un enlace indirecto con la circulación ósea (50).

El aporte sanguíneo procedente del sistema extrínseco va a variar en función de si se trata de un tendón rodeado por una vaina sinovial para evitar la fricción o si no posee esta vaina. En caso de que así sea, las ramas procedentes de los grandes vasos pasan a través del mesotendón llegando a la capa visceral de la sinovial, donde formará un plexo que irrigará las capas superficiales del tendón. Algunos de estos vasos penetran en el endotendón formando conexiones entre el peritendón y el intratendón (51).

En los tendones que no poseen esta sinovial, la irrigación extrínseca proviene del paratendón. En esta región los vasos transcurren transversalmente ramificándose para formar una compleja red vascular. Algunas ramas arteriales del paratendón atraviesan el epitendón hasta llegar al endotendón donde se forman anastomosis que proporcionan irrigación a la zona interna del tendón (51).

2.2.4. Inervación.

La inervación de los tendones discurre por los troncos de los nervios cutáneos, musculares y peritendinosos. En la UMT las fibras se encuentran en el tendón formando plexos nerviosos a nivel del paratendón. Algunos de estos plexos se originan en ramas que proceden en el endotendón, no obstante, la mayoría de las fibras nerviosas no se originan en el cuerpo principal del tendón sino de terminaciones nerviosas de la superficie (51).

En los tendones podemos encontrar tanto fibras mielínicas como amielínicas (25). Las fibras mielinizadas se constituyen los mecanorreceptores especializados en detectar los cambios de presión o tensión. Estos mecanorreceptores son los órganos de Golgi, y son más numerosos en la UMT. Las fibras amielínicas, por su parte, corresponden a los nociceptores que captan y transmiten el dolor (51).

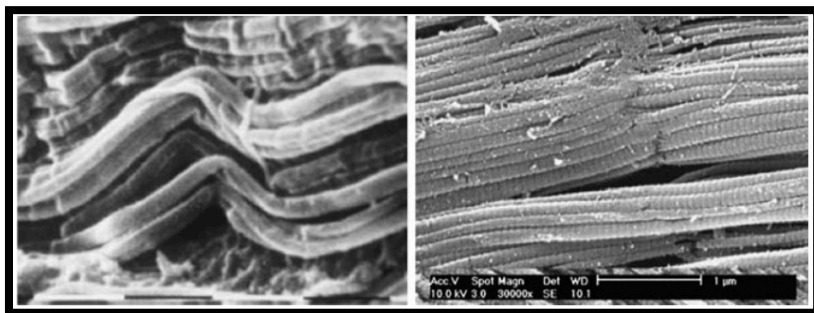
2.2.5. Biomecánica.

Los tendones son estructuras encargadas de transmitir la fuerza desde los músculos a los huesos. Además de ello, tienen la capacidad de absorber la energía producida y relajar esta energía elástica limitando el daño muscular (27,52).

El tendón, por tanto, posee unas capacidades únicas de rigidez y flexibilidad que garantizan un adecuado funcionamiento en el que dominan la eficiencia y efectividad mecánica (52). Esta capacidad es proporcionada por las propiedades que la estructura del tendón le confiere. Así pues, hablamos de unos tejidos viscoelásticos con formación no lineal y anisotrópicos que exhiben una gran fuerza mecánica, buena flexibilidad y elasticidad (27,51,52).

El comportamiento no lineal del tendón se refleja en una curva de esfuerzo-deformación dividida en cuatro zonas diferenciadas. En la primera de ellas se observa una región no lineal denominada de base y caracterizada por presentar poca rigidez cuando el estiramiento es menor al 2%. En esta etapa se produce un desdoblamiento de las fibras de colágeno que como se comentó anteriormente están dispuestas en forma de espiral o "*crimp*" (27,39,42,53).

En las imágenes mostradas a continuación se puede observar como se produce el desdoblamiento de las fibras de colágeno en el tendón de la rata.



Figuras 9 y 10: fibras de colágeno antes y después de verse sometidas a una tensión. Se puede observar como se estiran perdiendo la forma de espiral característica. Tomado de Thompson 2013 (42).

Una vez que se ha producido este desdoblamiento, se produce un estiramiento a nivel molecular y extensión de las fibrillas, para terminar, si la tensión es excesiva, en una deformación del tendón. Esta deformación se produce debido en parte a una extensión de las fibras que ocurre solamente en el 40% de los tejidos mientras que el resto de la deformación se debe a un deslizamiento de estas fibras (39,53).

Es en la región lineal donde los tejidos llegan al límite superior de estiramiento y se produce alrededor del 4% de estiramiento. A partir de este momento se empiezan a observar roturas microscópicas pudiendo llegar a ser macroscópicas si sigue aumentando el estrés por encima del 8-10% desembocando en una rotura del tendón (39).

Estas fases pueden apreciarse de manera gráfica en la imagen mostrada a continuación, representada por un gráfico de curva longitud/tensión.

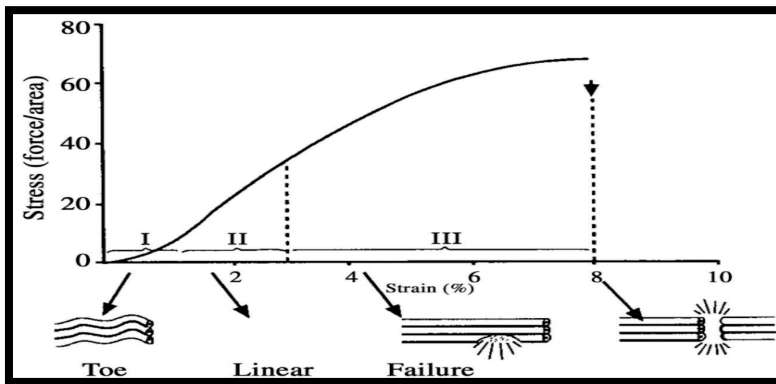


Gráfico 1: curva de esfuerzo/deformación que muestra el comportamiento del tendón cuando es sometido a una fuerza externa. Tomado de Sharma 2005 (51).

El componente viscoelástico del tendón le confiere la capacidad de adaptarse al tipo de carga al que esté sometido, de modo que los tendones son más deformables con cargas bajas ya que absorben mayor energía lo que conlleva a una menor efectividad mecánica. Por el contrario cuando están expuestos a grandes cargas los tendones son menos deformables y es esta rigidez la que le permite ser más eficaces a la hora de transmitir grandes cargas al hueso (27,39).

2.2.6. Respuestas fisiológicas a la carga.

Los tendones generan una respuesta mecánica a la carga, siendo fundamental someterlos a dichas cargas para regular las funciones fisiológicas de estos elementos y favorecer así su regulación. No obstante, un exceso de carga puede desencadenar en una lesión tendinosa ya sea por un proceso traumático agudo o debido a un proceso degenerativo crónico resultado de un

aumento de los procesos catabólicos del tendón sobre los anabólicos y su consiguiente degradación la matriz extracelular (2,39,54).

Cuando se somete a los tendones a una tensión uniaxial en la dirección de la alineación predominante de colágeno, los componentes de la matriz contribuyen a mantener el comportamiento no lineal, anisotrópico y viscoelástico característicos del tendón (27).

Son numerosos los cambios fisiológicos producidos por una sobrecarga adecuada sobre el tendón, la magnitud de la carga para que sea fisiológica dependerá de las características del tendón y del propio sujeto (54). En líneas generales los tendones operan en condiciones normales entre el 30% y el 40% de su fuerza de tensión última (UTS), no obstante, se encuentran diferencias entre tendones, así por ejemplo, el tendón de Aquiles puede operar en un rango del 50-100% de su UTS, mientras que el supraespinoso suele trabajar en un rango del 25-30% de su UTS (55).

Efectos fisiológicos del ejercicio.

La sobrecarga saludable repetitiva, como es el caso del ejercicio, puede promover la remodelación en el tendón, dando lugar a mejoras estructurales y funcionales a largo plazo. El proceso de remodelación del tendón implica tanto la síntesis como degradación de colágeno que comienza inmediatamente después del ejercicio y se desplaza a una síntesis neta (2,39,56).

La respuesta adaptativa al ejercicio conlleva un incremento en la síntesis y recambio de las proteínas de la matriz, especialmente del colágeno. Este incremento en la formación del colágeno ocurre tanto en la sobrecarga aguda como en la crónica (2,33,39,56).

No obstante se han encontrado diferencias en el aumento de la síntesis de colágeno entre hombres y mujeres, con una respuesta menor en mujeres post ejercicio. Factor que puede ser influido, como veremos en el apartado correspondiente, por la contribución de los estrógenos a la menor producción de colágeno (33).

En referencia a los cambios producidos por la sobrecarga en el perfil de los proteoglucanos (PG) se observan diferencias en función de la variedad de PG y del tipo de carga. En líneas generales se produce un aumento de los niveles de decorina y una disminución de agrecano (31).

En diferentes estudios llevados a cabo con modelos animales se observa que un protocolo de ejercicio fisiológico promueve la proliferación celular, en especial de las células progenitoras de células madre del tendón (2), así como un aumento de la expresión de los genes asociados a los tenocitos como es el caso de la tenomodulina, sin afectar al aumento de la expresión de adipocitos (LPL), condrocitos (Sox9) u osteocitos (Runx2 y Osteriz) (2,39).

Además, una sobrecarga adecuada es necesaria para mejorar la reparación de los tendones lesionados lo que se evidencia en la reducción de adhesiones en la lesión de los tendones flexores (39).

Estas modificaciones se observan de diferente manera en función del carácter agudo o crónico del ejercicio. A continuación se resumen los cambios producidos en el tendón en relación al tiempo de exposición.

Efectos agudos.

Durante el ejercicio se producen una serie de cambios que involucran múltiples vías y mediadores de señalización, incluyendo cambios en el calcio intracelular mediante la activación de los canales de calcio, aumentando los niveles de calcio circulante (54,57) y permitiendo la liberación de ATP. Además se produce una alteración de la organización de los filamentos citoplasmáticos (especialmente de la actina) y se modifica la expresión proteica secretando MMPs (54).

De entre todas las modificaciones y procesos agudos presentes en el tendón como consecuencia de la realización de ejercicio, los citados a continuación son fundamentales para comprender las implicaciones que tiene el ejercicio en el tendón.

- Aumento de la síntesis y degradación del colágeno: durante el ejercicio y las horas posteriores a éste, se produce un aumento tanto de la síntesis como de la

degradación del colágeno para garantizar un recambio adecuado, no obstante, la síntesis alcanza niveles mayores que la degradación, garantizando una síntesis neta pasadas 36-72h (36,56,58).

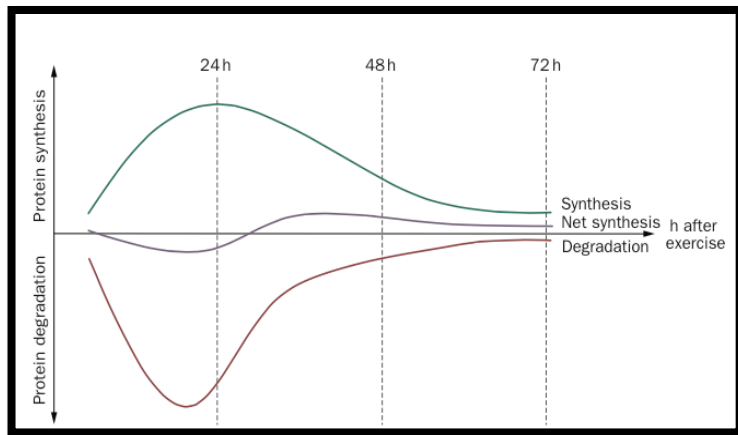


Figura 11: esquema de la síntesis y degradación del colágeno en función del tiempo tras el ejercicio. Tomado de Magnusson 2010 (56).

- Aumento de factores de crecimiento: con el ejercicio se produce un aumento del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y del factor de crecimiento vasoactivo endotelial (VEGF) entre otros (41,54,59-61).
- Aumento de las metaloproteinasas (MMPs) (2,59,62).
- Aumento de la proliferación celular: fibroblastos y tenomodulina (2,41,63,64).
- Cambios en la tenascina-c, dosis-respuesta (56,65).

- Aumento de prostaglandinas e interleucina 6 (IL-6) (36,54,59).
- Aumento del flujo sanguíneo (2,13,62,63).

Efectos crónicos.

Como consecuencia de un protocolo de ejercicio llevado a cabo durante varias semanas-meses, se pueden observar cambios estructurales en el tendón con un aumento del número total de proteoglucanos (31) y aumento del número de tenocitos (60,64). Además, se evidencian modificaciones en las propiedades mecánicas (33) y aumento de la rigidez y capacidad extensible (59,64,65), produciéndose, en consecuencia, un aumento de la sección transversal del tendón (33,59,64,65).

Otra de las adaptaciones fundamentales de realizar un protocolo de entrenamiento mantenido en el tiempo es el aumento en la síntesis de colágeno, como consecuencia del aumento de factores de crecimiento como el TGF β -1 y el IGF-I (59,60).

2.3. Patología tendinosa.

2.3.1. Definición.

El término tendinopatía describe las condiciones clínicas acontecidas en el tendón y sus alrededores (55,66) asociadas a una condición dolorosa que es acompañada de una patología

mecánica, degenerativa y por sobreuso (66). No obstante, como veremos más adelante, esta patología no siempre va asociada a un episodio doloroso ni a un sobreuso.

2.3.2. Tipos de patologías tendinosas.

Debido a las características biológicas del tendón, es necesario someterlo a cargas fisiológicas para mantener su regulación. No obstante, cuando estas cargas son excesivas, pueden llegar a producir una lesión sobre el tendón ya sea por medio de una lesión aguda traumática o mediante un proceso crónico degenerativo debido a la acumulación de micro traumas y a una alteración de la respuesta celular (54).

Agudas.

En este tipo de lesión una sola carga excede el umbral máximo que el tendón es capaz de soportar, causando una insuficiencia en su integridad. Generalmente, la respuesta a una lesión aguda incluye un proceso de inflamación, curación, remodelación y formación de la cicatriz sobre el tejido lesionado (55). Este tipo de lesiones incluyen las roturas totales o parciales. No obstante estas roturas normalmente van precedidas de cambios degenerativos, no siendo frecuente observarlas en tendones sanos (55,66).

Crónicas.

Son consecuencia de un sobreuso continuado asociado a la pérdida dolorosa subaguda crónica de la función. En esta patología, el tendón está expuesto a cargas excesivas por encima del umbral de adaptación, o bien, a estímulos repetitivos por encima del umbral de reparación (55).

Dentro de este grupo, Cook *et al.* (2012) proponen que ya que la mayoría de las tendinopatías ocurren en la inserción ósea del tendón o próximas a ella, sería más adecuado hablar de entenosopatía (63).

El modelo de tendinopatía más extendido es el del fallo en la respuesta inflamatoria como propone Thronton (2011), en la que establece la cronicidad de las lesiones como resultado de un fallo de reparación en el momento inicial del proceso tras ser sometido a una sobrecarga mecánica excesiva. Sin embargo, actualmente se considera que este proceso es más un continuo de cambios que pueden transitar de una respuesta aguda inflamatoria a fases no patológicas, o por el contrario, a fases más avanzadas con cambios degenerativos (67,68).

Este modelo de la patología como proceso continuo fue propuesto por Cook y Purdam en 2009 y se basa fundamentalmente en la existencia de tres fases diferentes de patología que pueden darse de manera continuada y bidireccional, estableciéndose de esta manera un continuo donde cada fase se puede solapar con la previa o posterior.

Por tanto, es posible encontrar una primera fase patológica denominada tendinopatía reactiva caracterizada por una respuesta homogénea proliferativa no inflamatoria. Esta fase es consecuencia, generalmente, de un aumento brusco de la carga o bien de un impacto directo sobre el tendón. Como consecuencia, aumentan de manera aguda las fuerzas de tensión o compresión que reciben los tendones. Es por tanto, una respuesta a corto plazo. Para contrarrestar dicha sobrecarga, el tendón aumenta su grosor lo que permite disminuir el estrés ya sea por aumento del área seccional o por adaptación a la compresión. Esta fase se puede observar generalmente en deportistas jóvenes que aumentan la carga de entrenamiento, siendo reversible con un reajuste de carga (68).

La segunda fase se da por un fallo en la reparación, es denominada por sus autores “tendon dysrepair” Esta fase describe el intento de inflamación del tendón, pudiendo compararse a la fase previa pero con mayores alteraciones de la MEC. Es más característica de jóvenes deportistas sometidos a cargas crónicas o bien sujetos de edad avanzada sometidos a cargas moderadas. Esta fase es posible revertirla con un manejo adecuado de las cargas y ejercicios específicos (68).

La última es la fase degenerativa, poco reversible, donde el tendón sufre mayor daño estructural. Es característica de sujetos que han sufrido episodios repetidos de tendinopatía, sujetos de edad avanzada y deportistas de élite sometidos a sobrecargas intensas crónicas, en esta fase hay mayor riesgo de rotura (68).

A continuación se presenta un esquema del comportamiento del tendón cuando es sometido a diferentes tipos de cargas y como puede derivar en las diferentes fases de la tendinopatía propuestas por Cook *et al.* (2009).

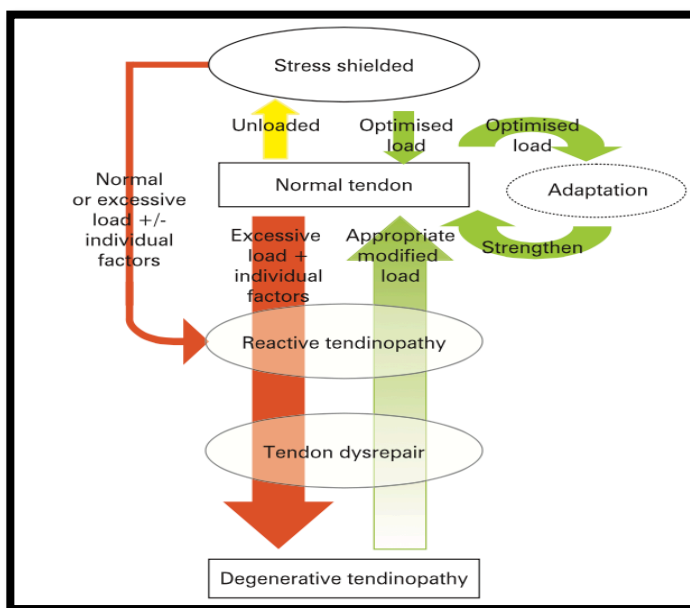


Figura 12: esquema de los efectos de una sobrecarga del tendón y consecuencias de una adaptación inadecuada diferenciadas en las distintas fases de la tendinopatía. Tomado de Cook 2009 (68).

2.3.3. Cambios patológicos.

Los cambios patológicos típicos asociados a la tendinopatía incluyen la degeneración y desorganización de la estructura del colágeno (35,37,63,66,69) consecuencia de una mayor expresión de RNA mensajero del colágeno tipo I y III, lo que propicia un aumento de la producción de colágeno tipo III (45,56,63). Aunque también se produce un aumento del colágeno

tipo I, debido a la alteración de la homeostasis del colágeno, no se produce un aumento neto, predominando de esta manera la fase catabólica sobre la anabólica. El aumento del colágeno tipo III está relacionado con la presencia de un proceso de cicatrización (43).

Aunque muchos autores hablan de una disminución del número de fibroblastos (45,46,56,66), según varios autores en lugar de una apoptosis de los tenocitos, se produce una proliferación celular (12,63), hallándose células más redondeadas y con mayor retículo endoplasmático (63). No obstante, se observa una deformación y acortamiento de los tenocitos (37).

Debido al exceso de carga y a la mala adaptación a esta carga, se produce una disminución de la proliferación de las células madre del tendón (TCMs) favoreciendo la diferenciación de estas células en no-tenocitos como adipocitos, condrocitos y osteocitos (64,70), favoreciendo así la aparición de infiltración grasa y calcificación de los tendones (69). Estos procesos de diferenciación están mediados por el aumento determinados genes que incluyen PPARc, Sox9, and Runx2, así como por el aumento de PGE2 (64,70).

En relación a los componentes presentes en el tendón, se observa un incremento de los proteoglucanos (45,46) con un aumento de determinados glucosaminoglucanos (GAGS) (45,56,60,69) como es el caso del condrotin sulfato, agregano y biglucano (37,45,46,63), además se produce un aumento de la fibromodulina (46). Se evidencian también mayores proporciones de tenascina C y fibronectina (45,56).

Se produce un aumento de algunas enzimas degenerativas con las metaloproteinasas con actividad de desintegrina con motivos de trombospondina (ADAMTs) y MMPs (45,46,69), se observa en particular aumentos de la MMP1, MMP2, MMP9, MMP13, MMP23 y ADAMT-12, ADAMTs2, ADAMTs3, por el contrario, se observa una disminución del inhibidor tisular de la metaloproteinasa TIMP3 (45,46,56). Estos cambios están relacionados con alteraciones en la estructura del tendón pudiendo debilitar la MEC del tendón (69).

Aunque muchos autores señalan la ausencia de un proceso inflamatorio *per se*, es posible observar una “inflamación” molecular local, mediada principalmente por la expresión de MMPs y COX 2, así como por la prostaglandina E2 (PGE2) (54). La PGE2 es mediadora del dolor y la inflamación de los tendones, disminuyendo la proliferación de fibroblastos y la producción de colágeno (39).

Otro punto de controversia es la significancia del aporte sanguíneo a la contribución/perpetuación de la tendinopatía, ya que si bien ha sido asociada la pobre irrigación de los tendones como causante de la patología tendinosa (56), se ha observado la presencia de neovascularización y aumento del flujo sanguíneo intratendón en un gran número de patologías como la tendinopatía de Aquiles, rotuliana, epicondilea y en el manguito rotador (12,56,71). Esta respuesta pro-angiogénica está mediada fundamentalmente por la expresión del factor de crecimiento vasoactivo endotelial (VEGF) (56,71). Recientemente se estudia la

influencia de la angiopoyetina 4 (ANGPTL4) como otro precursor de la neovascularización (71).

Esta angiogénesis podría estar acompañada por una neurogénesis, es decir, por la formación de nuevos nervios con aumentos de los niveles de sustancia P, calcitonina y otras sustancias relacionadas con el dolor (56).

Si tenemos en cuenta el modelo presentado por Cook y Purdam (2009), los cambios producidos serán diferentes en función de la fase en la que se encuentre el tendón. De manera que en el primer estado característico de la tendinopatía reactiva se producen cambios celulares con aumento fibroblástico y mayor presencia de PG, asociado a un aumento del agua dentro de la MEC. La integridad del colágeno se halla prácticamente sin cambios aunque se puede observar cierta separación longitudinal (68).

En la segunda fase comienzan a evidenciarse mayores cambios de la MEC, aumento de la separación de las fibras de colágeno y desorganización de la MEC. Además se evidencia un aumento de la vascularización y neurogénesis (68).

Finalmente, en la fase degenerativa se observa apoptosis celular acompañada de trauma en los tenocitos, desorganización de la MEC, aumento de vascularización y neurogénesis. El tendón puede presentar zonas nodulares donde se entremezclan áreas de degeneración con regiones sanas (68).

2.3.4. Clínica y diagnóstico de la tendinopatía.

La patología del tendón no siempre es dolorosa pero la presentación clínica suele estar asociada a la presencia de dolor (13,72). No obstante, es posible sufrir una rotura tendinosa espontánea en sujetos que no han experimentado dolor previo pero con una desorganización estructural suficiente para alterar la integridad del tendón (73).

Se puede decir, por tanto, que hay una asociación pobre entre la severidad de los síntomas y la extensión de los cambios estructurales (13,72), estableciéndose poca o ninguna correlación entre el daño de los tejidos observado mediante técnicas de imagen y la presentación clínica (13).

Teniendo en cuenta el síndrome clínico, la tendinopatía se caracteriza por:

- Dolor localizado cuando es sometido a una sobrecarga.
- Sensibilidad a la palpación.
- Alteración de la función.
- Naturaleza *on/off* de los síntomas asociados a la carga.
- Ausencia de dolor en reposo.
- Disminución de síntomas durante al inicio de la actividad, pudiendo hallarse picos de dolor en función de la acción realizada.

La valoración de dichos signos y síntomas se realiza a través de la entrevista inicial, así como mediante el examen clínico que puede incluir diferentes cuestionarios de dolor y función, test específicos y valoración del rango de movilidad (ROM).

En relación a los cambios estructurales, es posible valorar la magnitud de estos cambios mediante un examen microscópico de los tejidos por biopsia (13,72) o bien, mediante técnicas de imagen como la resonancia magnética o la ecografía (13).

No se observan grandes diferencias entre la exactitud de ambas técnicas, pudiéndose emplear cualquiera de ellas para valorar las diferentes patologías tendinosas (74).

No obstante, en el caso de la ecografía existe la ventaja de ser una técnica no invasiva, relativamente barata y rápida que provee al especialista de una imagen dinámica en tiempo real de alta resolución que permite valorar los posibles cambios producidos en los tendones (4,74).

2.3.5. Factores de riesgo asociados a la tendinopatía.

Como se ha señalado anteriormente, bajo condiciones normales los tendones responden adaptándose a la carga impuesta, no obstante, cada sujeto tiene una capacidad de respuesta única dependiendo de las características individuales de dicho sujeto. Estas características predisponen a sufrir mayor o menor daño en el tendón. Sin embargo, no existe una causa

única que motive estas lesiones, sino que se considera que la causa se debe a una compleja interacción multifactorial de factores tanto intrínsecos como extrínsecos (75,76).

Según Cook y Purdam (2009), la carga es el mayor componente patológico para el tendón pero cómo esta carga afecta a las características del tendón variará en función de cómo es modulada por los diversos factores intrínsecos y extrínsecos individuales. Por tanto, es obvio pensar que no todos los tendones pueden reaccionar de la misma manera ante un mismo estímulo (68).

2.3.5.1. Factores extrínsecos.

- **Sobrecarga/fatiga.**

Teniendo en consideración que el tendón es un tejido vivo en el que conviven diferentes células dentro de una estructura altamente organizada (77), existe una estrecha relación entre los cambios estructurales y la respuesta molecular exhibida en el tendón por medio de la mecanotransducción (78).

Es esperable, por tanto, que el daño acumulado por un exceso de carga, produzca unas alteraciones estructurales como resultado de las modificaciones sufridas en la MEC comprometiendo así la función del tendón (78).

La fatiga puede considerarse como un daño estructural progresivo y localizado de un material que es sujeto a una sobrecarga cíclica, siendo dependiente del tiempo de exposición (56,77).

En una revisión realizada por Shepherd *et al.* en 2013, se valoró los diferentes protocolos aplicados con objeto de producir fatiga en el tendón, organizados en función del modelo empleado (“in vivo”, “ex vivo” o “in vitro”) (77). En dicha revisión, se destaca la diversidad de protocolos y resultados según el modelo aplicado y la necesidad de unificar criterios para extraer conclusiones.

Pese a esta falta de concordancia entre resultados, hay indicios de que ante niveles de fatiga bajos se empieza a evidenciar pequeños cambios estructurales en la arquitectura de las fibrillas de colágeno, mientras que los cambios en las propiedades mecánicas comienzan a evidenciarse con niveles de fatiga más elevados (77).

Puri *et al.* en 2011 llevaron a cabo un modelo “in vivo” para estudiar el comportamiento del tendón patelar de las ratas, donde se comparaban dos protocolos de diferente nivel de sobrecarga. Para ello se estableció un protocolo de fatiga bajo (100 ciclos) aproximado a lo que podría suponer el impuesto por el ejercicio y un protocolo moderado de fatiga (7200 ciclos). Los resultados de este estudio revelaron que mientras en el protocolo de baja intensidad se observa una

respuesta anabólica en el tendón, la respuesta del protocolo moderado es predominantemente catabólica (78).

En un estudio más reciente llevado a cabo por Freedman *et al.* en 2015, observaron que después de un protocolo de 1000 ciclos de carga sobre el tendón patelar de ratones, se producían cambios en la estructura del tendón con modificación del enrejado característico además de un cambio no destructivo de las propiedades mecánicas de éste (79).

- **Ausencia de descanso.**

Se sugiere que una falta de descanso post ejercicio (24h) puede conllevar una inadecuada restitución de los niveles de colágeno post esfuerzo, lo que puede dejar al tendón vulnerable de sufrir una lesión (56). No obstante, debido a la ausencia de bibliografía al respecto, no se pueden extraer datos concluyentes al respecto.

- **Inmovilización.**

Debido a las propiedades del tendón, la ausencia de una sobrecarga adecuada como ocurre en el caso de la inmovilización, tiene un efecto negativo sobre esta estructura (39,80).

Se ha observado que privar al tendón de una carga adecuada produce cambios en su composición,

evidenciándose modificaciones estructurales tanto en la forma como número de células, así como en la alineación de las fibras de colágeno. Además, la ausencia de sobrecarga aumenta los mecanismos catabólicos causando un descenso en la síntesis de colágeno (2,36), degeneración progresiva (39) y la consiguiente atrofia (55).

La inmovilización, además, reduce el contenido de agua y PG del tendón, incrementando el número de enlaces cruzados reducibles de colágeno (35) y de agrecano (43).

En un estudio llevado a cabo por Thornton *et al.* (2010) se observó que un protocolo basado en la privación de sobrecarga sobre el tendón de Aquiles y el supraespinoso en ratas conllevó a un aumento de la expresión de la metaloproteinasa 13 de la matriz (MMP-13) y del inhibidor tisular de metaloproteinasas-2 (TIMP-2). Este aumento de la MMP-13 es característico también en las roturas del tendón del supraespinoso en humanos con el que se podría relacionar la presencia de niveles altos de MMP-13 con una facilitación de la progresión de la tendinopatía (55), no obstante, debido a la falta de estudios llevados a cabo en humanos, no se puede determinar su relación directa.

A pesar de observarse dichas modificaciones, debido a la baja tasa metabólica del tendón, estas modificaciones se evidencian con periodos de inmovilización más largos en comparación con otros tejidos (33,35).

2.3.5.2. Factores intrínsecos.

- **Edad**

El riesgo de padecer afecciones tendinosas aumenta con el envejecimiento (81). Se han observado cambios en la estructura y biomecánica de los tendones con el aumento de la edad. Estos cambios incluyen una reducción del número de tenocitos (82), modificaciones en la alineación y estructura de las fibras (81).

Se puede apreciar cambios en el comportamiento de los tenocitos promoviendo una alteración en la migración y tasa de proliferación, lo que se asocia a la ineficacia en los procesos de reparación y aumento de las lesiones tendinosas (83). En referencia a las TCM_s se observa una disminución del número de células y de su potencial de renovación (84).

El envejecimiento conlleva, además, una disminución de la rigidez de los tendones con lo que son menos capaces de transmitir fuerza. Este hecho se evidencia en una disminución del módulo dinámico (81).

- **Sexo**

En líneas generales, las mujeres tienen un riesgo mayor que los hombres de padecer lesiones musculoesqueléticas relacionadas con el ejercicio (85).

No obstante en relación con la incidencia de lesiones tendinosas, se considera el sexo masculino como un factor de riesgo asociado (15,75).

Sin embargo, en un trabajo publicado por Miller *et al.* se observó que la síntesis de colágeno es menor en mujeres tanto en condiciones de reposo como 72h después de llevar a cabo un protocolo de ejercicio lo que podría favorecer el riesgo de lesión (85).

Teniendo en cuenta el mecanismo desencadenante de la lesión tendinosa, se puede apreciar que las lesiones deportivas por sobreuso tienen un mayor índice de afectación en hombres, mientras que las relacionadas con sobreuso laboral lo hace en mujeres fundamentalmente mayores de 30 años (55).

- **Menopausia**

Debido a las modificaciones hormonales y a la pérdida sistémica de estrógenos, las mujeres menopaúsicas presentan mayores niveles de cambios degenerativos en los tendones lo que podría alterar su capacidad de soportar determinadas cargas fisiológicas (55,76,86).

- **Obesidad**

La organización mundial de la salud (OMS) recomienda la clasificación estándar del índice de masa corporal para establecer las escalas de sobrepeso y obesidad, en función a ellas, se establece que el sobrepeso corresponde a sujetos con un IMC de entre el 25 y el 29,9, mientras que la obesidad correspondería a niveles de IMC por encima de 30. Otras medidas empleadas se relacionan a una distribución patológica de la grasa corporal a través del ratio cintura/cadera (87).

Recientemente, se ha planteado que la obesidad es un factor de riesgo predisponente para el desarrollo patologías tendinosas (87–89). Siendo la obesidad un factor modificable, se hace necesario conocer los mecanismos mediante los cuales la obesidad afecta al tendón. Por tanto, se han llevado a cabo varias revisiones sobre el tema en un periodo bastante corto de tiempo.

En 2009, Gaida *et al.* observaron que, en líneas generales, los individuos que presentaban anormalidades en el tendón tenían niveles de adiposidad significativamente mayores que los controles de cada estudio (90).

La justificación encontrada en dicha revisión residía en dos cambios fundamentales; por un lado los cambios mecánicos inducidos por el aumento de peso sobre los tendones de carga, explicando así que la patología del

miembro inferior podía estar influenciada por este exceso de carga. Por otra parte, la presencia de una incidencia también mayor en tendones no sometidos a grandes sobrecargas hace pensar que hay un mecanismo metabólico implicado. Este mecanismo puede deberse a que los péptidos secretados por el tejido adiposo pueden influenciar la estructura del tendón (90,91).

En la misma línea que la revisión anterior se sitúan las revisiones realizadas en 2014 por Abate y por Franceschi *et al.*, en las que se relaciona la obesidad con el mayor riesgo de padecer tendinopatía por medio de las vías mecánica y metabólica (87,88). Además se sugiere la menor habilidad de los tendones de los sujetos obesos para resistir estrés, así como para reparar el daño causado por dicho estrés (87).

Una nueva aportación realizada en la revisión de Franceschi *et al.* (2014) es la hipótesis de que un estado prolongado de inflamación sistémica bajo como el que ocurre con la obesidad, puede potenciar el fallo de la respuesta inflamatoria tras una lesión aguda del tendón, predisponiendo a la cronicidad dichas lesiones (87).

- **Niveles de glucosa en plasma.**

Se ha planteado que niveles elevados de glucosa en plasma (por encima de 100 mg por decilitro) en ayunas pueden estar relacionados con un riesgo de sufrir patología tendinosa. En concreto, en un estudio llevado a cabo por Longo *et al.* en

2009 se evidenció que había una relación entre la presencia de niveles elevados de glucosa (aunque dentro de la normalidad) y el riesgo de padecer una rotura del manguito rotador (10). No obstante, debido a la ausencia de mayor número de estudios al respecto, habría que ser cautelosos a la hora de establecer una relación entre dicho factor y el riesgo de tendinopatía.

- **Diabetes**

De los factores de riesgo predisponentes relacionados con la tendinopatía, la diabetes es uno de los más estudiados y mejor conocidos (89,92,93).

Según Abate *et al.* en una revisión llevada a cabo en 2013, las modificaciones causadas por la diabetes conllevan un incremento en la densidad de las fibrillas de colágeno acompañada de una reducción en el número de fibroblastos y tenocitos por sección. Además de ello se observa una reducción de las fibras elásticas, así como una disminución del flujo sanguíneo al presentarse menor número de capilares, esta última modificación es más característica de los sujetos de edad avanzada (89).

- **Grupo sanguíneo**

Diversos estudios han analizado la correlación entre el grupo sanguíneo y la predisposición a una afección tendinosa, no obstante, la bibliografía no es concluyente.

En el tendón de Aquiles, algunos estudios muestran que los individuos con grupo 0 son más propensos a sufrir tanto roturas de tendón como paratendinitis del tendón de Aquiles (94,95). No obstante, estudios más recientes no sustentan la misma asociación (96,97).

En relación al manguito rotador, en un estudio muy reciente llevado a cabo por Lee et al. en 2015, encontraron que los sujetos que habían sufrido una rotura del manguito rotador eran más propensos a tener grupos sanguíneos 0 (98).

- **Genética**

Recientemente se están atribuyendo importantes efectos de la genética a la patología tendinosa. Se considera que determinadas variaciones genéticas afectan al tendón aumentando el riesgo de sufrir mayor daño y por tanto incrementando las posibilidades de desarrollar una tendinopatía (16,34,99–102).

Actualmente, se tiene conocimiento de dos vías a través de las cuales estas modificaciones genéticas afectan a la estructura del tendón. Por un lado, se estudian aquellos genes que codifican determinadas estructuras de la MEC y por otro, aquellos genes que están relacionados con el metabolismo del tendón (16).

En referencia a aquellos genes asociados a la estructura de la MEC, se estudian principalmente los relacionados con la regulación del colágeno y de la tenascina-C, ya que su modulación es necesaria para conservar las propiedades del tendón (14,75,100).

Si tenemos en cuenta las principales propiedades del colágeno, se observa que dichas propiedades son conservadas a través de las especies, de manera que cada cadena polipéptida α es codificada por un gen específico. Por tanto, en el caso de producirse alguna mutación de estos genes, se producirá a su vez una alteración musculoesquelética (entre otras) de severidad variable en función de la mutación genética.

Mientras que las patologías más graves asociadas a trastornos mendelianos como la osteogénesis imperfecta, el síndrome de Ehlers-Danlos o las condroplasias han sido más estudiados, no son muy numerosos los estudios llevados a cabo sobre la afectación leve de alguno de estos genes y sus consecuencias sobre la regulación del colágeno. No obstante, como se ha comentado previamente, existe una corriente emergente que apunta a que pequeños trastornos en la expresión de estos genes pueden explicar la predisposición a padecer determinadas patologías como es el caso de la tendinopatía.

El gen COL5A1 codifica la cadena $\alpha 1$ del colágeno V y se encuentra localizado en el cromosoma 9 en los humanos (75).

El colágeno V se encarga de dar estructura y crecimiento lateral a las fibrillas del tendón, por tanto, una alteración de esta proteína puede afectar a la estructura del tendón (75). Además tiene una importante función en la regulación de la fibrillogénesis, así como en la capacidad del tendón de soportar tensión (101).

La variante de este gen, el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs12722 produce dos alelos diferentes el C y T, conformando así genotipos diferentes (75,103).

Mientras que el genotipo CC ha sido asociado a un menor riesgo de tendinopatía crónica del tendón de Aquiles (14), el genotipo CT se asocia a menor elasticidad en el miembro inferior (11) y el genotipo TT se asocia también a menor ROM fundamentalmente en sujetos de edad avanzada (104) y mayor riesgo de padecer tendinopatía del tendón de Aquiles crónica (75) debido, en parte, a la menor elasticidad de los tendones. Mientras que en estos genotipos ambas copias del COL5A1 son funcionales, existe la rara posibilidad de que se produzcan mutaciones dentro de una de estas copias pudiendo causar el Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) (75).

Una hipótesis novedosa establece que el genotipo TT pueda estar relacionado con una mayor economía en la carrera, no obstante, los resultados no son concluyentes (105,106).

O'Connell *et al.* plantearon en un trabajo realizado en 2013

la progresión de los trastornos asociados a mutaciones en el gen COL5A1 en función de la gravedad de esta afectación. En ella se observa que mientras mutaciones de una o ambas copias del COL5A1 causan alteraciones graves características de las enfermedades mendelianas, diferentes versiones del genotipo de dicho gen conllevan cambios en el fenotipo supeditados a la exposición a determinados factores que pueden potenciar el riesgo de desarrollar determinadas patologías (107).

Además de los cambios en las propiedades mecánicas causadas por variaciones del colágeno V, aquellos que afectan al colágeno XI por su homología y su participación conjunta en los procesos de fibrillogénesis (44) también han sido estudiados. En concreto se han analizado las aberraciones posibles en los genes que codifican el colágeno XI como son el COL11A1, COL11A2 y COL2A1 (108).

En un estudio llevado a cabo por Hay *et al.* en 2013, se analizaron los SNP COL11A1 rs3753841 (T/C), COL11A1 rs1676486 (C/T) y el COL2A1 rs1799907 (T/A) para establecer su asociación independiente con la tendinopatía crónica del tendón de Aquiles sin poder establecer dicha relación, lo que sugiere que interactúan con otros genes relacionados con el colágeno V (108).

Otros genes ligados al colágeno que han sido estudiados son el COL1A1 y COL3A1 cuyos niveles elevados se asocian a la presencia de tendinopatía dolorosa (100,109) y el COL27A1

rs946053 cuya asociación con el gen TNC parece influir positivamente sobre el riesgo de sufrir tendinopatía del tendón de Aquiles (110).

El otro gen estudiado asociado a la estructura de la MEC es el TNC. Este gen codifica la glicoproteína tenascina C, cuya función principal es la de regular las interacciones de la MEC. Como se comentó previamente, esta proteína es regulada por los estímulos mecánicos (15,110). En concreto, se analizó la relación del polimorfismo dinucleótido de guanina-timina repetido dentro del TNC y la patología del tendón de Aquiles. En este estudio se encontró una asociación entre la presencia del gen TNC y la presencia de sintomatología en la lesión del tendón de Aquiles, no obstante, no se puede establecer una relación causa-efecto en dicha relación (14). Sin embargo, como se ha señalado en párrafos anteriores, Saunders *et al.* en 2013 hallaron una correlación entre dicho gen y la tendinopatía del tendón de Aquiles cuando este gen es encontrado en presencia del COL27A1 (110).

Los genes relacionados con el metabolismo como es el caso de los genes que regulan la actividad de las MMP y los factores de crecimiento hasta la fecha han sido menos estudiados, no obstante, se pueden encontrar algunos estudios que abordan el tema.

Los genes MMP regulan la actividad de las metaloproteinasas de la matriz, cuya función principal es la de mediar en la degradación y remodelación de la matriz, por lo

tanto variaciones en ellos pueden implicar una alteración de los procesos fisiológicos (75).

Las variantes que han sido relacionadas con el riesgo de padecer tendinopatía han sido las del MMP1 asociada a la tendinopatía del tendón del tibial posterior (111,112), MMP3 asociada al riesgo de tendinopatía del tendón de Aquiles (113), MMP4 asociada al riesgo de tendinopatía tanto de rodilla como cadera y hombro (16) y MMP8 asociada también a la tendinopatía del tibial posterior (114).

Por su parte, los GDF son genes que codifican la actividad de los factores de crecimiento, regulando los procesos de diferenciación y crecimientos de diferentes factores. Dentro de estos genes se encuentran las proteínas morfogenéticas óseas (BMPs). El GDF5, en concreto, ha sido asociado a un aumento de la proliferación y síntesis de la MEC en el tendón de Aquiles de ratones (115), mientras que en el estudio llevado a cabo por Salles *et al.* en 2014 encontraron una asociación alta entre el BMP4 rs2761884 haplotipo TTGGA y la tendinopatía, así como una tendencia positiva entre esta patología y el GDF10 rs900379 tras ajustar la edad de los sujetos (16).

- **Laxitud**

Determinadas alteraciones en la flexibilidad musculoesquelética, tanto por un incremento como por

detrimento, han sido asociadas con un aumento del riesgo de sufrir lesiones musculoesqueléticas (11). No obstante, no hay demasiado consenso en cómo esta propiedad afecta realmente. Como se ha señalado en el apartado correspondiente a los factores genéticos, se ha hallado una correlación entre la disminución del ROM en sujetos de genotipo TT en el COL5A1 y el aumento del riesgo de sufrir tendinopatía de Aquiles (104).

Por otro lado, la hipermovilidad articular asociada al Síndrome de Ehlers-Danlos (EDS) se asocia con cambios estructurales del tendón y disminución de la rigidez de éste (116).

- **Fluoroquinolonas.**

Las fluoroquinolonas es una familia de antibacterianos empleados en el tratamiento de diferentes afecciones respiratorias, infecciones cutáneas y de transmisión sexual (117). Ejemplos de ellos son la norfloxacin, la ciprofloxacina, la ofloxacina, levofloxacina, sparfloxacina, enoxacin, lomefloxacina, etc.

En una revisión llevada a cabo por Lewis y Cook en 2014, se analizó la influencia de esta medicación en el desarrollo de tendinopatías. En ella se señala que aunque los mecanismos exactos de actuación de estos fármacos sobre el tendón no están del todo claros, se puede inferir que se producen

alteraciones en los tendones por medio de tres vías (118) :

- Isquemia
- Degradación de la matriz del tendón.
- Alteración de la actividad de los tenocitos.

Cualquiera de estas vías se relaciona con un incremento de las MMP causadas por el uso de estos antibióticos, en concreto, en varios estudios se ha observado el aumento de la MMP3 en el tendón de Aquiles con el consumo de ciprofloxacina (118).

El síntoma más acusado de la tendinopatía causada por esta medicación es el dolor, de inicio generalmente brusco (119), mientras que la localización más frecuente es el tendón de Aquiles (95% de los casos) (118,119).

Recientemente, empiezan a emerger nuevos estudios en los que se asocia las fluoroquinolonas con tendinopatías en otras localizaciones, como es el caso de la tendinopatía en el tendón del glúteo (120) o del manguito rotador (121).

Se considera, además, que estos efectos adversos se potencian en presencia de otros factores de riesgo sinérgicos como el sexo masculino, la edad avanzada, la presencia de patología renal o patología reumática, el uso de corticoesteroides y la actividad física (118).

- **Anticonceptivos.**

En referencia al uso de anticonceptivos orales (AO) y a la predisposición a sufrir tendinopatía actualmente no existe consenso.

Diversos estudios han relacionado el uso de ellos y el mayor riesgo de lesión tendinosa debido fundamentalmente a que la administración oral de estrógenos reduce los niveles séricos de IGF-I, mientras que aumenta las concentraciones de IGF vinculante (122). Esta reducción de la biodisponibilidad de IGF-1 se traduce en una menor síntesis de colágeno en el tendón, el tejido conectivo del músculo, y los huesos (122). Además, la administración de AO podría estar relacionada con una reducción en la respuesta de los tendones a la carga mecánica (123).

No obstante, pese a que gran parte de la bibliografía apunta en esa dirección, los mismos autores en un estudio realizado en 2013 no encontraron diferencias significativas entre las deportistas que empleaban AO y las que no lo hacían, en lo que se refiere a la morfología del tendón, fuerza de los puentes de colágeno, propiedades biomecánicas, así como tampoco en el contenido de colágeno (123).

Esta diversidad de resultados puede ser debida, en parte, a la diferente metodología empleada en cada estudio, por tanto, se hace necesario unificar criterios para establecer el efecto real del uso de AO sobre el tendón.

- **Tabaco.**

El tabaco ha sido asociado al incremento de numerosas lesiones musculoesqueléticas como las fracturas óseas, osteoartritis o dolor de espalda (124). Además de estas lesiones, en los últimos años se ha encontrado también una relación positiva entre el consumo de cigarros y el riesgo de padecer una patología tendinosa (124,125).

En concreto se ha asociado el tabaquismo a la presencia de dolor persistente de hombro y tendinopatía, fundamentalmente en el lado dominante, así como se ha encontrado una correlación positiva entre la rotura distal del tendón largo del bíceps y el consumo de tabaco (125).

2.3.6. Tendinopatía del manguito rotador.

La tendinopatía del manguito rotador, como se ha comentado previamente, tiene una elevada incidencia en nuestra sociedad, incrementando el riesgo con la edad y localizándose preferentemente en el lado dominante en el caso de los jóvenes deportistas de especialidades que impliquen acciones muy exigentes del miembro superior (78).

Una de las diferencias más importante entre la tendinopatía del manguito rotador y otras localizaciones es la dificultad para determinar la causa de dicha patología, debido a

que ésta generalmente es multifactorial. Además, la articulación glenohumeral y por tanto los tendones del manguito rotador, están sometidos a unas exigencias biomecánicas muy altas, fundamentalmente en los deportistas que desempeñan funciones que requieren realizar lanzamientos por encima de la cabeza (126).

Durante los lanzamientos por encima de la cabeza se genera una elevada actividad muscular en el manguito rotador para evitar las fuerzas de distracción que se sitúan entre el 80% y el 120% durante las fases de armado del brazo y desaceleración. Estas fuerzas generadas pueden comprometer seriamente la integridad de los tendones del manguito rotador (127).

Además, como se puede observar en la tabla expuesta a continuación, se generan porcentajes muy elevados de la máxima contracción voluntaria isométrica (MVIC) (127), lo que contrasta con los datos normales de activación muscular del miembro superior donde los índices normales de activación del tendón del supraespinoso, por ejemplo, se sitúan en un rango del 25-30% de su fuerza de tensión máxima (55).

Especialidad deportiva	% MVIC
Beisbol (<i>pitcher</i>)	49-99
Fútbol americano	41-67
Sófbol (<i>pitcher</i>)	75-93
Tenis y voleibol (saque)	40-113
Golf (<i>swing</i>)	28-68

Tabla 3: porcentajes de la máxima contracción muscular isométrica (MVIC) en función de la especialidad deportiva y posición. Tomado de Escamilla 2009 (127).

Pese a los datos tan llamativos presentados previamente, los datos epidemiológicos que asocian el sobreuso mecánico y las roturas del manguito rotador no son concluyentes (128). Por tanto, se hace necesario tener en cuentas otros factores asociados que puedan predisponer a un sujeto a padecer esta patología.

De los factores de riesgo asociados a la tendinopatía comentados en el apartado anterior, se han encontrado asociaciones positivas entre varios de ellos y la patología del manguito rotador.

En concreto se ha asociado el tabaco a un mayor riesgo de roturas del manguito rotador, como es el caso del TLB, disfunción del hombro y presencia de sintomatología (125,129).

En relación a los niveles de glucosa en ayunas, se ha encontrado una correlación entre niveles elevados de glucosa dentro de la normalidad y el riesgo de padecer una rotura del manguito rotador (10).

Además, se asocia, también, la presencia de IMC elevados con la posibilidad de presentar patología del manguito rotador (128).

La edad es uno de los factores de riesgo más importante, ya que en sujetos avanzados se observa una mayor degeneración tendinosa, en concreto se estipula que a partir de los 55 años aumenta significativamente el riesgo de lesión (55).

En cuanto a las características genéticas individuales, debido a que esta condición es multifactorial y a la falta de estudios sobre el tema, es difícil establecer una relación directa entre un gen en particular y la patología (128). No obstante comienzan a aparecer en la bibliografía estudios al respecto como es el llevado a cabo por Salles *et al.* en 2014 donde estudiaron la relación entre el gen BMP4 rs2761884 y el GDF10 con la tendinopatía del manguito rotador (16).

Cambios producidos en el tendón en la patología del manguito rotador.

En la revisión llevada a cabo por Sejersen *et al.* en 2015, observaron que los hallazgos más consistentes relacionados con la tendinopatía del manguito rotador son los incrementos de colágeno I y III, MMP1, MMP9, MMP13 y VEGF, mientras que se observa un descenso de MMP3 (130).

En un estudio llevado a cabo por Savitskaya *et al.* en 2011 se estudiaron los cambios producidos en la patología del manguito rotador en función del estadio de dicha patología. Estos cambios incluyeron la respuesta anormal inmune y alteraciones en la vascularización (3). A continuación se muestra una tabla con los principales hallazgos encontrados

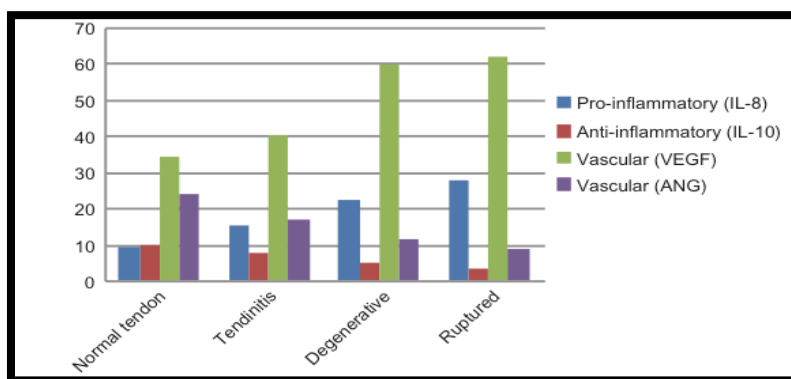


Grafico 2: Respuesta inmune y alteraciones vasculares de los tendones del manguito rotador en función del estadio de la patología. Tomado de Savitskaya 2011 (3).

Tras el estudio realizado, los autores concluyeron que se produce una alteración del balance entre las sustancias inflamatorias y antiinflamatorias así como en la respuesta vascular (3).

En la línea del trabajo propuesto por Cook y Purdam en 2009 en el que presentan un nuevo paradigma de la patología tendinosa como un continuo, Lewis en una revisión en 2009, sugiere que este modelo ha de ser adaptado a las características propias del manguito rotador y por tanto plantea una nueva visión de dicho modelo.

Según Lewis, someter al tendón a cargas no fisiológicas puede alterar la estructura del tendón, de manera que el desuso puede resultar en una alteración del balance entre las MMPs de la matriz y sus inhibidores (TIMPs), lo que eventualmente puede desembocar en una degradación del tendón (131).

En el extremo contrario, si la carga impuesta excede la capacidad fisiológica del manguito rotador también puede afectar a su regulación. Se evidencia entonces, ante una sobrecarga aguda, una tendinopatía reactiva que puede afectar a la bursa subacromial (SAP), incrementando los niveles de neuropéptidos (sustancia p) y citoquinas. Esta fase inflamatoria, puede llevar asociada una efusión por parte de la bursa, así como alteraciones en el control de la traslación anterior de la cabeza del húmero lo que puede producir una irritación de las fibras superiores del tendón supraespinoso contra el ligamento coracoacromial y la cara inferior del acromion (131).

En la fase del fallo en la reparación además de los cambios genéricos producidos en el tendón, se puede apreciar una reacción característica de efusión de la bursa y áreas de neovascularización tanto en el tendón como en la bursa (131).

Finalmente, en la fase degenerativa se pueden producir fallos estructurales acompañados de roturas parciales o totales del manguito rotador, incluso pueden llegar a verse afectadas determinadas estructuras óseas de la articulación glenohumeral y acromial (131).

A continuación, se muestra un esquema de las diferentes fases de la tendinopatía del manguito rotador, tomado de Lewis 2009.

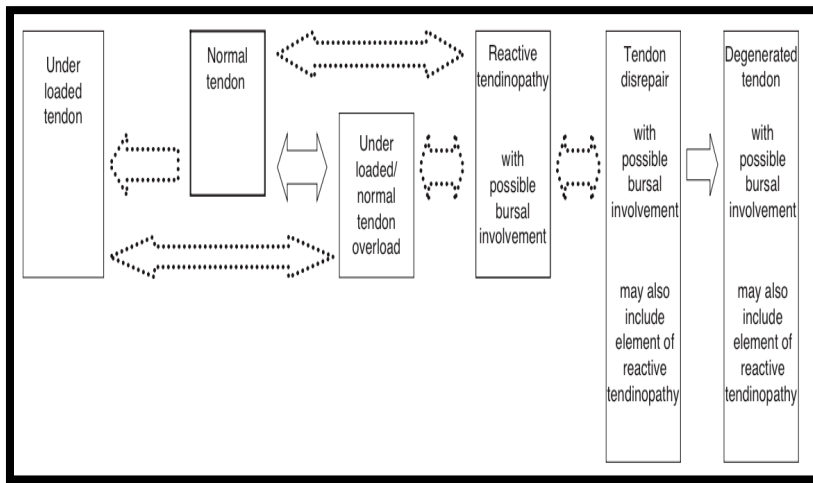


Figura 13: esquema de las diferentes fases de la tendinopatía del manguito rotador en función de la adaptación a cargas externas y los posibles cambios en la bursa subacromial. Tomado de Lewis 2009 (131).

Diagnóstico tendinopatía manguito rotador.

Actualmente no existen directrices claras para el diagnóstico de la patología tendinosa del manguito rotador. Se han empleado varias pruebas para el diagnóstico de los trastornos de los tejidos blandos, incluyendo la evaluación clínica, la ecografía, la resonancia magnética (RM), artrografía por resonancia magnética (ARM) y la artroscopia (132).

La evaluación clínica incluye la valoración del rango de movimiento, test físicos y cuestionarios de dolor y discapacidad, no obstante, no se observa una buena correlación entre el resultados de estos test y el diagnóstico certero de la patología del manguito rotador, siendo la combinación de estos métodos más válida que el uso individual de uno de ellos (23,132,133).

Un test específico empleado fundamentalmente en deportistas de lanzamiento es el llevado a cabo para medir el posible déficit de rotación interna (GIRD). En este test se valora la rotación interna (RI) en abducción comparada con el lado contralateral. Una disminución de la RI acompañada de una rotación externa excesiva aumenta el estrés tanto de la cápsula como de los músculos del manguito rotador, pudiendo favorecer la patología de éstos (134).

Las técnicas de imagen como la ecografía y resonancia aportan la mayor fiabilidad para el diagnóstico de estas lesiones (132), ambas presentan una especificidad y sensibilidad por encima del 0.90 en el diagnóstico de las roturas completas del manguito, mientras que para las roturas parciales y tendinopatías la especificidad de sitúa por encima del 0.90, siendo la sensibilidad más baja, entre el 0.67 y el 0.83 (74).

3. Resumen de la justificación de los objetivos e hipótesis de trabajo.

A la vista de lo expuesto, podemos concluir que los mecanismos desencadenantes de la patología del manguito rotador en determinadas circunstancias, no están totalmente dilucidados. Debido al carácter multifactorial de dicha patología, es complicado señalar un factor como el principal causante. No obstante, en el ámbito deportivo nos encontramos que ante estímulos externos muy similares el riesgo de lesión asociado es muy variable, por tanto, los factores individuales intrínsecos cobran especial importancia debido a su alto índice de impacto sobre el riesgo de padecer una potencial tendinopatía del manguito rotador.

Por tanto, y dado que se hace necesario poder estratificar a los deportistas en función del riesgo de padecer una tendinopatía, y de esta manera, llevar a cabo programas tanto preventivos como rehabilitadores individualizados, minimizando así el impacto de una lesión con un índice de afectación tan elevado, y sobre la base de los antecedentes anteriormente expuestos especialmente acerca de la posible participación genética en la fisiopatología de las lesiones tendinosas, hemos planteado el presente estudio.

Hipótesis del trabajo.

La hipótesis de trabajo es la siguiente: existe una asociación positiva entre los polimorfismos COL11A1 rs3753841, COL11A1 rs1676486, COL11A2 rs1799907 y COL5A1 rs12722 y el riesgo de padecer tendinopatía del manguito rotador, así como entre otros marcadores biológicos y dicha patología.

Objetivos del trabajo.

Para contrastar esta hipótesis nos planteamos el siguiente objetivo general que es identificar los factores predisponentes de la patología del manguito rotador en un grupo de deportistas jóvenes, a través de la consecución de los siguientes objetivos secundarios:

- Evaluar si las medidas clínicas de la hiperlaxitud están asociadas con polimorfismos genéticos asociados a su vez con la patología de tendón.
- Evaluar la asociación entre los biomarcadores de enfermedad sistémicas como el índice de glucosa elevado y la patología del manguito.
- Evaluar cuál de los factores contribuye en mayor medida a la patología del manguito rotador.
- Examinar si el sexo está asociado con este tipo de patología, sobre la base de una diferencia constitucional.

- Valorar la posibilidad de incluir herramientas que permitan una representación gráfica de la agrupación de las variables que intervienen en la patología del manguito rotador, ya que estas herramientas permiten visualizar un gran número de variables para todos los pacientes.
- Plantear nuevos modelos predictivos para la determinación de aquellas variables que mejor discriminan las características de la patología.

II. MATERIAL Y MÉTODO

1. Estudio.

El presente trabajo es un estudio analítico (casos y controles) que intenta identificar los factores de riesgo más frecuentemente asociados con la presencia de tendinopatía del manguito rotador.

2. Localización.

La recogida de muestras y datos se ha llevado a cabo en el laboratorio de Investigación Clínica de la Facultat de Fisioteràpia de la Universitat de València, situado en la calle Gascó Oliag número 5, 46010, Valencia (España).

3. Población.

Para la realización de la presente tesis doctoral se han empleado 139 sujetos de edades comprendidas entre los 18 y los 50 años seleccionados de entre la población general, aquellos individuos que participaban en deportes que implican una sobrecarga de la articulación del hombro como es el caso de la natación, voleibol, tenis, balonmano, waterpolo, beisbol, sófbol, etc.

De los 139 sujetos seleccionados, se tuvieron que descartar dos sujetos debido a que su muestra sanguínea estaba degradada y no se pudo llevar a cabo el análisis genético pertinente, con lo que la muestra definitiva fue compuesta por 137 sujetos.

El primer contacto con los sujetos se llevó a cabo mediante charlas informativas en las facultades de Fisioterapia y Ciencias de la Actividad Física y del Deporte, así como mediante reuniones con diferentes equipos deportivos de las especialidades previamente indicadas, donde se explicó la naturaleza del estudio, así como las características de la participación, riesgos y beneficios e implicación necesaria.

Todos los sujetos fueron informados con detalle del objeto del estudio, naturaleza, detalles prácticos y de los posibles riesgos asociados, así como de la posibilidad de renunciar a participar en el mismo en cualquier momento.

Aquellos sujetos interesados en participar, fueron valorados en función de la posibilidad de su inclusión de acuerdo al cumplimiento, o no, de los requisitos necesarios para ello y en caso afirmativo, se tomaron los datos para citar adecuadamente al sujeto en laboratorio de Investigación Clínica del Departament de Fisioteràpia donde se llevó a cabo, como hemos dicho, el procedimiento experimental.

El presente estudio se basa en los principios de la declaración de Helsinki, la guía de buena práctica clínica y las leyes españolas como guías éticas para su realización.

Además, cuenta con el correspondiente permiso procedente del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Universitat de València, en la reunión celebrada el día 20 de

noviembre de 2014, donde se concluyó que la investigación respetaba los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumplía los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, protección de datos de carácter personal y la bioética (Anexo 1).

4. Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión para la participación en el estudio se citan a continuación:

- Edad comprendida entre los 18 y los 50 años, límites que establecen la mayoría de edad y que los tendones no se encuentren muy degenerados por el envejecimiento.
- Participación actual en deportes que impliquen estrés sobre la articulación glenohumeral: natación, voleibol, tenis, balonmano, waterpolo, béisbol, fútbol, etc.
- Dedicación semanal a la práctica deportiva de 4 horas o más.
- Práctica continua del deporte de 2 años o más.
- No cumplir ningún criterio de exclusión.

5. Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión para ambos grupos fueron los siguientes:

- Individuos sometidos a cirugía de hombro.

- Osteoartritis en la articulación glenohumeral o acromioclavicular.
- Historia de subluxación o dislocación glenohumeral, fractura de húmero, escápula o clavícula.
- Ingesta de medicación que afecte a las características del tendón en los últimos seis meses (fluoroquinolonas, corticoesteroides).
- Mujeres embarazadas puesto que son sometidas a cambios hormonales y aumento en la laxitud de los tejidos que pueden afectar a los resultados del presente estudio.
- Inflamación en la articulación diagnosticada como artritis reumatoide o espondilitis anquilosantes.
- Historia actual o pasada de cáncer de mama por las implicaciones que ello conlleva en dolor, movilidad y posibilidad de acompañarse de una cirugía en las proximidades de la articulación glenohumeral.

6. Grupos.

Los sujetos fueron distribuidos en dos grupos en función de la presencia o no de patología en alguno de los tendones del manguito rotador. Para ello, se llevó a cabo un examen exhaustivo ecográfico de la integridad de los tendones del manguito rotador, así como la valoración de la funcionalidad y el nivel de dolor de la articulación. Todo ello se acompañó de un estudio de los hábitos de vida de los sujetos, antecedentes personales, deportivos y familiares.

Los participantes han sido agrupados en un grupo control y otro patológico en base a los resultados obtenidos en la ecografía. Un técnico fisioterapeuta especialista en realizar estudios ecográficos fue el encargado de valorar la integridad, o no, del manguito rotador.

Aquellos sujetos que presentaron anormalidad en algún tendón de uno o ambos manguitos fueron asignados al grupo patológico, mientras que los que han mostrado normalidad se asignaron al grupo control.

Los tendones se clasificaron como normales si no presentaban cambios de ningún tipo y patológicos aquellos que presentaron un aumento en el tamaño, hipogenocidad y/o evidencia de roturas parciales o totales.

7. Material.

- Goniómetro: goniómetro marca Enraf hecho en plástico de alta resistencia con escala y dibujos en tinta indeleble resistente al desgaste.

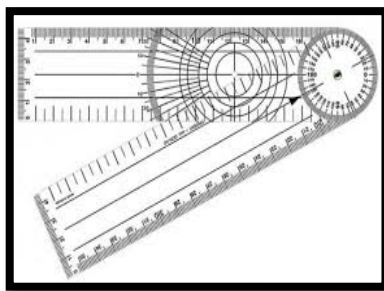


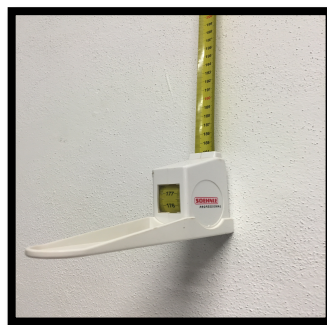
Figura 14: gonfómetro.

- Analizador de la composición corporal: modelo BC 418 MA de la marca Tanita, este analizador de la composición corporal por segmentación ofrece una medida del tronco y de cada uno de los miembros mediante sus 8 electrodos.



Figura 15: analizador composición corporal TANITA.

- Cinta antropométrica: inextensible de plástico calibrada ORLIMAN®.
- Tallímetro: retráctil de pared marca Soehnle® modelo 5002.



Figuras 16 y 17: cintra antropométrica y tallímetro retráctil.

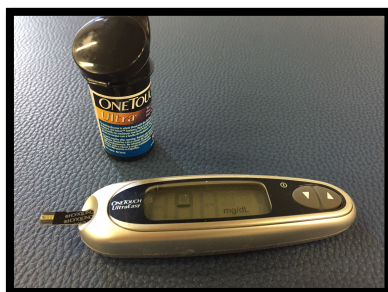
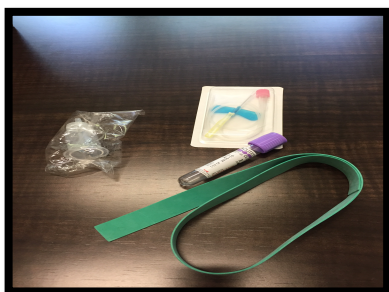
- Ecógrafo: sistema de ultrasonidos NanoMax® de FUJIFILM SonoSite, ecógrafo portátil de pantalla táctil con tecnología Color Power Doppler y velocidad de flujo de color que permite una obtención de imágenes de diagnóstico de alta calidad.



Figura 18: ecógrafo NanoMaxx®.

- Material para la extracción de muestras sanguíneas.
 - o Kit de extracción sanguínea TERUMO medical: set de infusión con alas Surflo® SV-23BL.

- Tubos EDTA Vacutainer® del tipo K₂ EDTA 5,4mg de 3 ml con anticoagulante que garantizan que la forma y el volumen de la célula de sangre no sea influenciada en un largo tiempo. Los tubos BD Vacutainer® con EDTA K₂, aplicado por aspersión, son utilizados para determinaciones hematológicas con sangre total.
- Holder desechable BD Vacutainer®.
- Analizador de glucosa: sistema para la determinación de la glucosa en sangre OneTouch® UltraEasy® de LifeScan, Johnson & Johnson®.



Figuras 19 y 20: material para la extracción de la muestra sanguínea y analizador de la glucosa en sangre.

8. Protocolo / procedimiento.

Tras llevar a cabo el proceso de selección de los participantes, los sujetos fueron citados de dos en dos en el laboratorio para llevar a cabo el procedimiento experimental. Una vez informados del mismo, se les proporcionó el documento de consentimiento informado para su firma (Anexo 2).

El protocolo experimental constó de una serie de test y pruebas para el estudio de las variables de interés, todas ellas llevadas a cabo en una sola sesión por medio de un equipo de tres personas formado por profesionales cualificados en su campo compuesto por:

- Ecografista certificado y Doctor en Fisioterapia con amplia experiencia en la realización de ecografía clínica.
- Enfermera y fisioterapeuta titulada con experiencia en realizar extracciones sanguíneas.
- Fisioterapeuta y licenciada en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte, con certificado en Antropometría nivel 1 del ISAK y experiencia en el campo.

Las variables de estudio pueden dividirse en las siguientes:

- Demográficas: edad, sexo, lado dominante y grupo étnico, así mismo, se incluirán los datos antropométricos como peso, altura, índice de masa corporal (IMC) y perímetro de cintura.
- Participación deportiva: donde se recogen los datos concernientes a las diferentes actividades deportivas realizadas en los últimos años, así como la dedicación semanal durante los últimos tres meses, seis meses, un año y el tiempo anterior a dicho año.
- Antecedentes personales y familiares: presencia de enfermedades sistémicas, osteoarticulares, lesiones previas, consumo de medicamentos, hábitos de tabaco.
- Ocupación: se tendrá en cuenta el tipo de trabajo realizado y

si se caracteriza por exigir una gran participación del miembro superior ya sea por movimientos repetitivos o por el manejo de cargas elevadas.

- Hipermovilidad: medido como grado de movilidad articular en diferentes articulaciones por medio del test de Beighton, este punto se ampliará en el apartado siguiente.
- Examen clínico del hombro: valoración de dolor, función y movilidad.
- Examen ecográfico: para valorar la integridad de los tendones del manguito rotador.
- Análisis genético: análisis de aquellos marcadores que previamente fueron asociados con diferentes patologías tendinosas y publicados en la bibliografía reciente (108,110,135).
 - COL11A1 rs3753841
 - COL11A1 rs1676486
 - COL11A2 rs1799907
 - COL5A1 rs12722
- Análisis de glucosa en ayunas.

Como se ha comentado en párrafos anteriores, la recogida de los datos correspondientes a estas variables fue llevada a cabo en un solo día en el laboratorio. Para poder llevar a cabo dicho proceso se hizo uso de diferentes cuestionarios y test en función de las necesidades de cada variable. Todas las técnicas e instrumentos de medida empleados serán descritos en profundidad en el apartado correspondiente.

Una vez recogidos los datos en el procedimiento experimental, éstos fueron registrados y analizados para clasificar a cada sujeto en función de la presencia o no de patología e incluirlo en consecuencia en el grupo control o patológico.

Posteriormente, se llevó a cabo el proceso de análisis estadístico para obtener los resultados pertinentes y valorar la significancia de ellos.

A continuación, se presenta el cronograma de trabajo para una mejor comprensión del proceso.

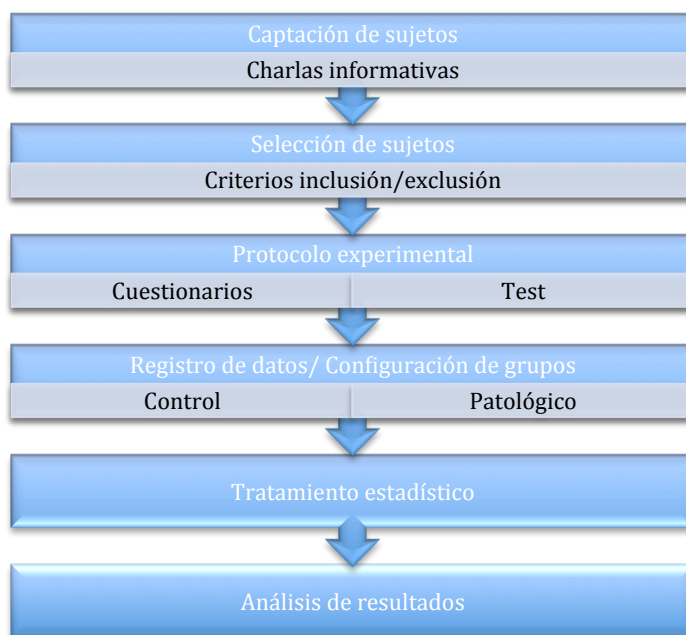


Figura 21: cronograma de trabajo.

9. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.

Como se ha mencionado anteriormente, para el estudio de las variables de interés, se han utilizado diversos cuestionarios, test y hojas de registro para facilitar la recogida de datos y su posterior análisis. A continuación se exponen todas las técnicas e instrumentos de recogida de datos empleados.

- Hoja de registro de datos antropométricos: planilla en la cual se anotaron los datos obtenidos en las diferentes mediciones llevadas a cabo (Anexo 3). Dicha valoración incluyó las siguientes mediciones
 - Composición corporal: medida a través de un medidor corporal TANITA por medio de impedancia bioeléctrica (BIA) donde se obtendrá el peso y el % graso. Para ello los sujetos se encontraban en ayunas de 10h, descalzos y sin calcetines. La posición adquirida para la medición fue la de bipedestación con los brazos relajados y sosteniendo los agarres manteniendo las palmas de las manos en contacto con los sensores, mientras los pies permanecen en contacto con los 4 electrodos correspondientes (2 en los talones y 2 en el metatarso)(136).
 - Altura: medida en máxima extensión con un tallímetro. El sujeto ha de colocarse en posición de bipedestación con talones juntos y realizar una inspiración profunda manteniendo la cabeza en el plano de Frankfort (137).

Para obtener dicho plano, el arco orbital inferior debe ser alineado horizontalmente con el trago de la oreja, formando una línea imaginaria que debe ser perpendicular al eje longitudinal del cuerpo.

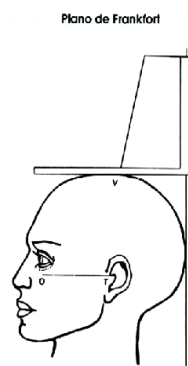


Figura 22: medición de altura en plano de Frankfort.

- Índice de masa corporal (IMC): cálculo obtenido mediante el medidor corporal TANITA por medio de la fórmula peso corporal expresado en kilogramos dividido entre la altura al cuadrado expresada en metros.

$$\text{IMC} = \text{peso en kg} / (\text{altura en m})^2.$$
- Perímetro de cintura: tomada a un nivel intermedio entre el último arco costal y la cresta ilíaca, en la posición más estrecha del abdomen.
- Cuestionario de genética básica en lesiones tendinosas: en él se recogen tanto datos personales de interés, como hábitos, participación deportiva, datos médicos y antecedentes familiares (Anexo 4).

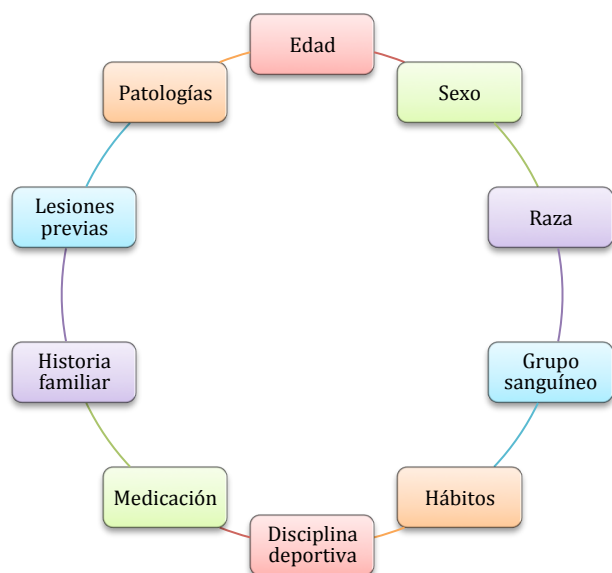


Figura 23: ítems incluidos en el cuestionario de genética básica.

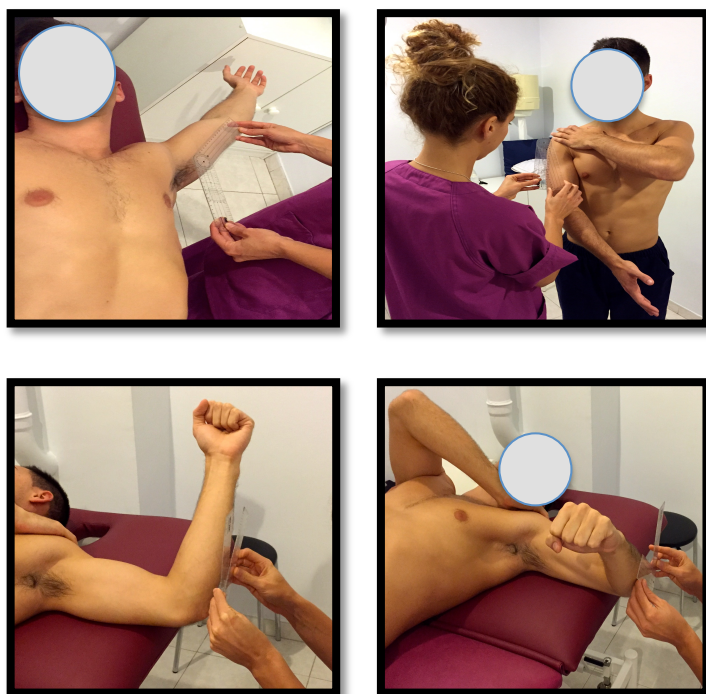
- Cuestionario de nivel de actividad del hombro: por medio de este test de valoración se pretende relacionar el nivel de actividad máximo que ha alcanzado el sujeto en el último año y el potencial riesgo de padecer una lesión por sobreuso en el manguito rotador (Anexo 5) (138). Para ello, se valoran 5 ítems concernientes a diferentes actividades exigentes para la articulación del hombro y la frecuencia con la que se realizaban a la semana desde ninguna a todos los días asignando puntuaciones del 0 al 4 a cada ítem según la frecuencia. Se considera un nivel de actividad alto a puntuaciones totales de los 5 ítems ≤ 16 , nivel medio a puntuaciones entre 7 y 14 y nivel de actividad bajo a puntuaciones por debajo de 7. El segundo apartado corresponde al nivel de participación en actividades

deportivas de contacto o que impliquen movimientos repetitivos por encima de la cabeza y el tipo de participación en función del nivel de competencia (no competitivo, federado, profesional).

- DASH: cuestionario específico que evalúa la calidad de vida relacionada con los problemas del miembro superior. Consta de tres apartados en los que se puntúa del 1 al 5 la posibilidad de realizar actividades de la vida diaria con valores crecientes en función de la intensidad de los síntomas. El primer apartado obligatorio para todos los sujetos contiene 30 preguntas de discapacidad/síntomas y las secciones opcionales 2 y 3 de trabajo/ocupación y de atletas de alto rendimiento/músicos (4 preguntas, puntuación del 1-5). La puntuación de los ítems se suma para obtener una puntuación total, que puede oscilar entre 30 y 150 puntos y que se transforma en una escala de 0 (mejor puntuación posible) a 100 (peor puntuación posible). Los módulos opcionales, en su caso, se puntúan por separado siguiendo el mismo método (139) (Anexo 6).
- Test de valoración del rango de movimiento del hombro (ROM): se ha realizado una valoración del rango de movimiento del hombro por medio de los test específicos correspondientes a través de los cuales se valora el ángulo máximo de movilidad medido con goniómetro, valorando las posibles restricciones del movimiento y las diferencias entre lado dominante y no dominante (140–142).

- Flexión: con el paciente en posición de decúbito supino y piernas flexionadas se realiza una flexión máxima de hombro unilateral manteniendo el tronco estable para evitar compensaciones de tronco.
- Extensión: en esta ocasión el paciente se coloca en posición de bipedestación y realiza una extensión bilateral de hombro, evitando realizar una flexión o rotación de tronco.
- Abducción: en posición de decúbito supino y piernas flexionadas, llevar el brazo a posición de abducción o separación máxima unilateral.
- Aducción: en posición de bipedestación, realizar una aproximación o aducción máxima del brazo manteniendo la posición de la escápula fija.
- Rotación interna/externa: en posición de decúbito supino y piernas flexionadas, se coloca el brazo a 90º de abducción y flexión de 90º de codo, en esta posición se le pide al paciente realizar rotación externa/interna máxima.





Figuras 24-29: test de ROM comenzando por arriba a la izquierda flexión, extensión, abducción, aducción, rotación interna y rotación externa.

- Test de valoración de la integridad del manguito rotador: mediante la realización de diferentes test específicos de los músculos supraespinoso, infraespinoso, subescapular y redondo menor se valora la presencia de dolor o imposibilidad de mantener determinadas posiciones. No obstante, estos test no son definitivos para determinar si hay patología en los tendones estudiados (132,143-146), por lo que los participantes pueden presentar dolor en alguno de los test pero no presentar patología evidente en la ecografía.

- Test de Jobe: la realización de este test requiere que el examinador se sitúe frente al paciente mientras coloca el brazo de éste en posición de 90° de abducción, 30° de flexión anterior y en rotación interna de hombro con el pulgar hacia abajo. El examinador realiza un empuje del brazo evaluado en dirección descendente mientras el paciente intenta mantener la posición inicial. La imposibilidad de mantener la posición acompañada de dolor sugiere una disfunción del supraespinoso.

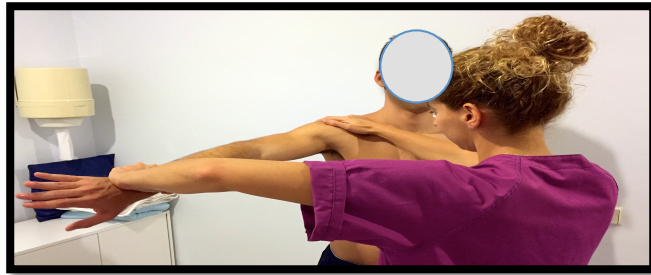


Figura 30: test de Jobe.

- Test de Gerber: para llevar a cabo este test el brazo afecto del sujeto es mantenido por el examinador mediante una presa en la muñeca y otra en el codo en máxima rotación interna detrás de la espalda con el dorso de la mano en dirección a su espalda. El codo está flexionado 90° y el hombro es mantenido a 20° de abducción y 20° de extensión. El dorso de la mano del paciente es llevado pasivamente lejos de su espalda, alcanzando la máxima rotación interna. Se le pide al paciente que mantenga activamente esta posición mientras que el examinador retira la

mano de la muñeca manteniendo la presa del codo. El signo es positivo cuando la mano del paciente se desplaza hacia la espalda. Un movimiento muy evidente es signo de una gran rotura del subescapular, mientras que un movimiento más sutil sugiere una rotura parcial de la región craneal del tendón del subescapular.



Figura 31: test de Gerber.

- Test de *Hornblower*: el examinador lleva el brazo examinado a una posición de 90º de abducción, rotación externa de hombro y flexión de codo de 90º. El examinador mantiene el brazo en el plano de la escápula realizando una presa que permita ofrecer resistencia para que el paciente pueda realizar una rotación externa de máxima intensidad contra dicha resistencia. El test será positivo si el paciente experimenta dolor o es incapaz de realizar el movimiento. Se valora con este test la rotura o disfunción del infraespinoso y redondo menor.



Figura 32: test de Hornblower.

- *Drop Sign:* en este test se vuelve a llevar el brazo del paciente a la posición anterior pero en este caso es el examinador el que realiza una rotación externa máxima. Una vez alcanzada la rotación máxima se le pide al paciente que mantenga la posición cuando el examinador suelta el agarre de la muñeca manteniendo el del codo. El signo es positivo cuando no es capaz de mantener la posición. Un resultado positivo sugiere una disfunción de la región postero-superior del manguito rotador, siendo el infraespinoso el músculo principal testado.



Figura 33: test de Drop sign.

- Test de Beighton: es un método sencillo para cuantificar la laxitud articular y la hipermovilidad. Usa un sistema de 9 puntos en función de la posibilidad de sobrepasar los límites normales de la articulación testada (Anexo 7). El umbral que determina la laxitud articular según las recomendaciones del propio test se sitúa en 4, no obstante como destaca Remvig en 2007, puntuaciones mayores a 6 tendrían mayor validez y correlación si se comparan con otros test realizados con el mismo propósito (11,147).
- Extracción sanguínea: para determinar los polimorfismos genéticos relacionados con la tendinopatía, se ha tomado una muestra de sangre venosa de 4.5 ml aproximadamente, obtenida por medio de venopuntura de la vena del antebrazo y extraída por medio de tubos EDTA Vacutainer. Las muestras de sangre fueron almacenadas a 4°C durante el protocolo experimental hasta el posterior transporte y almacenamiento. Los sujetos acudieron a la extracción tras un ayuno de 8 horas para una correcta medición de la glucosa en ayunas (148).

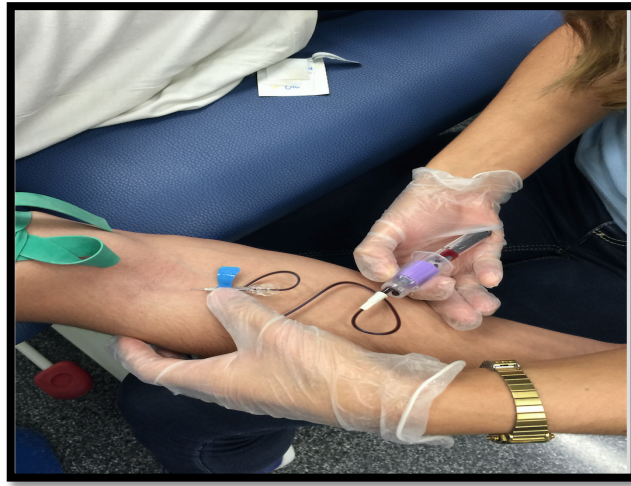


Figura 34: extracción sanguínea.

- Manipulación, transporte y almacenamiento de las muestras sanguíneas: una vez finalizado el protocolo, las muestras fueron transportadas en una nevera a una temperatura de 4º hasta la Unidad Central de Investigación de Medicina (UCIM) de la Facultat de Medicina de la Universitat de València donde fueron almacenadas en un ultracongelador de la marca Controltecnica instruments® a una temperatura constante de -80º. Se estableció una red de comunicación interna entre todos los usuarios de dicho congelador garantizando un protocolo de emergencia seguro en el caso de que, por motivos técnicos, hubiese que trasladar la muestra a otro congelador.

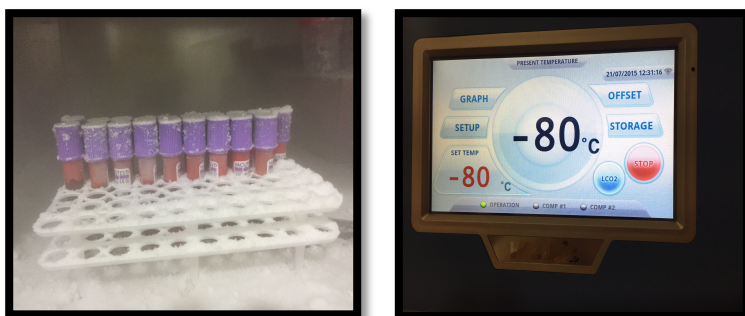


Figura 35 y 36: almacenamiento de las muestras de sangre en el ultracongelador.

Una vez concluida la fase de recogida de datos, todas las muestras fueron trasladadas en condiciones óptimas a la Unidad de Genética y Biología Molecular del Hospital Universitario La Ribera en Alzira (Valencia) donde se llevó a cabo el procesamiento pertinente.

- **Procesamiento de muestras para el análisis genético:** la extracción del ADN se realizó usando los procedimientos estandarizados. Para realizar este análisis se emplearon los estándares de la tecnología basada en la PCR (reacciones en cadena de la polimerasa). La PCR en tiempo real es una técnica que combina la amplificación y la detección en un mismo paso, al correlacionar el producto de la PCR de cada uno de los ciclos con una señal de intensidad de fluorescencia. Para determinar el genotipo de los polimorfismos seleccionados en las muestras de sangre, se realizó un análisis TaqMan de genotipificación de SNP (Applied Biosystems; Foster City, California, Estados Unidos) utilizando el sistema de reacción en cadena de la polimerasa

en tiempo real Fast 7900HT (Applied Biosystems)(108). Las determinaciones de los genotipos de cada paciente se reprodujeron en tres pruebas independientes.



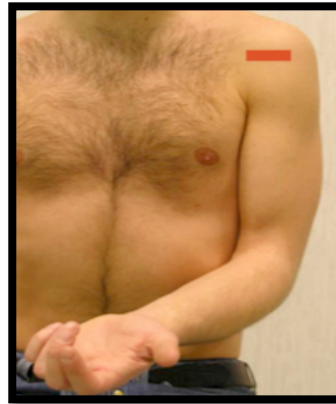
Figura 37: Unidad de Genética y Biología Molecular en Hospital Universitario La Ribera, Alzira (Valencia).

- **Ecografía:** para la valoración de la integridad de los diferentes tendones del manguito rotador, se han tomado imágenes ecográficas de ambos hombros por un fisioterapeuta especialista en hombro y con experiencia en ecografía. Los tendones se clasifican en función de completa normalidad o con presencia de alguna anomalía (149). Para llevar a cabo el examen, el sujeto es colocado en sedestación con el brazo posicionado de manera que permita un buen acceso para la valoración de cada tendón. Se empleará un gel de base acuosa que favorezca la visibilidad.

- **Tendón largo del bíceps (TLB):** para llevar a cabo el estudio del TLB el sujeto es posicionado con el brazo en rotación externa con el codo flexionado a 90º y el antebrazo apoyado en el muslo y con la palma de la mano en supinación. Como se puede apreciar en la imagen mostrada a continuación, el TLB se visualiza entre las tuberosidades mayor y menor.

Figuras 38 y 39:

colocación del paciente para el examen del TLB (35). Imagen ecográfica del TLB señalada con flecha blanca, situado entre la tuberosidad mayor (GT) y la tuberosidad menor (LT). Tomado de Martinoli 2010 (150)

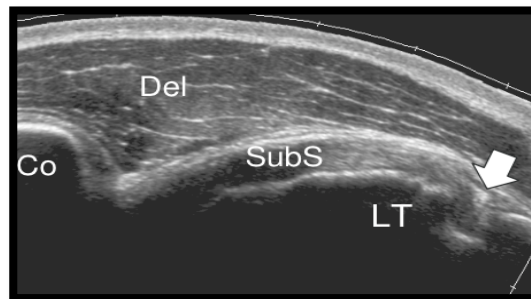


- **Subescapular:** para la visualización del subescapular el brazo del sujeto se coloca en rotación externa manteniendo el codo cerca del cuerpo. En esta

posición es posible observar el tendón del subescapular y su inserción en la tuberosidad menor.

Figuras 40 y 41:

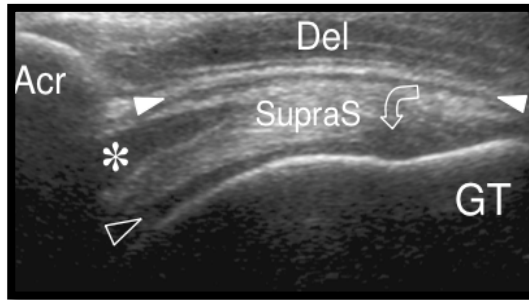
colocación del paciente para la valoración del subescapular (SubS) e imagen ecográfica de cómo se inserta en la tuberosidad menor (LT). Co coracoides; Del deltoides. Tomado de Martinoli 2010 (150).



- Supraespinoso: la valoración de dicho tendón requiere que el sujeto lleve su brazo hacia detrás, colocando la palma sobre la región posterior del hueso iliaco y manteniendo el codo flexionado. Se realizan cortes longitudinales y se valorará el espacio subacromial y la inserción del tendón en la tuberosidad mayor.

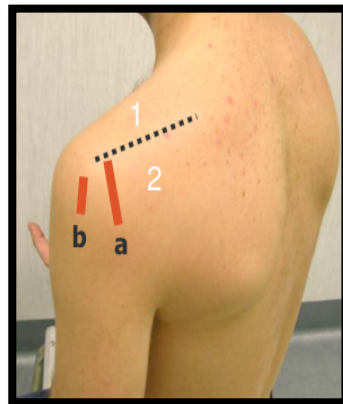
Figuras 42 y 43:

colocación del sujeto para la valoración del supraespinoso. Imagen del tendón del supraespinoso (SupraS). Asterisco unión miotentinosa; Acr acromion; GT tuberosidad mayor. Tomado de Martinoli 2010 (150)



- Infraespinoso y redondo menor (rotadores externos): explorados desde detrás del paciente con el brazo en rotación externa y codo flexionado apoyado en el muslo.

Figura 44: colocación del paciente para la valoración de los tendones del infraespinoso y redondo menor..



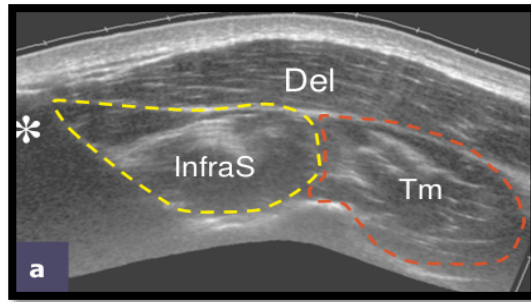


Figura 45: imagen ecográfica. Desde la espina de la escápula (*) se puede observar tanto el infraespinoso (InfraS) como el redondo menor (Tm), en ocasiones es posible observar el labrum

10. Software.

Para la realización del presente trabajo se ha empleado el soporte informático Microsoft Office® (versión 2011 para Mac®).

11. Análisis estadístico de los datos.

Para el tratamiento de los datos se ha empleado la herramienta de software matemático Matlab®, el programa de libre distribución R y el SPSS®.

Se han empleado diferentes test estadísticos en función del número de variables y tipos. De modo que para analizar la relación existente entre los diferentes genotipos y la laxitud, se empleó un ANOVA de un factor como método paramétrico además de un Kruskal-Wallis como método no paramétrico. Como aparecieron diferencias significativas, posteriormente

se aplicaron otros test como el test de *Tukey* entre ellos para ver donde se encontraban dichas diferencias.

En relación con los demás análisis se empleó el test de chi cuadrado para relacionar variables discretas y grupo y el test de Wilcoxon para establecer las relaciones entre las continuas y el grupo. Además, para aquellas variables que implicaban una diferencia significativa, se ha utilizado el test *post hoc* de Fisher (LSD), así como se establecieron los coeficientes de correlación la distancia de Cramer y distancia V en función del tipo de variable.

Para la visualización de la distribución y agrupación de los pacientes, se ha empleado un mapa auto-organizado, que es un tipo de red neuronal que permite representar de forma conjunta todas las variables de interés y todos los patrones. Dadas las características de la muestra y el número de sujetos, se ha aplicado un mapa en el que se incluirán aquellas variables que hacen referencia a los datos antropométricos y metabólicos, además de los resultados obtenidos en el DASH.

Finalmente, para la determinación de las variables más importantes y/o discriminativas para predecir la variable grupo control o patológico, se han empleado métodos de selección de características basados en el desarrollo y ajuste de modelos de aprendizaje máquina tanto lineales como no lineales, seleccionando aquel que presente mayor fiabilidad de resultados, así como un mayor valor clínico. Posteriormente,

se analizó dicho modelo para determinar la importancia de las variables de entrada.

A continuación se muestra una figura del proceso llevado a cabo.

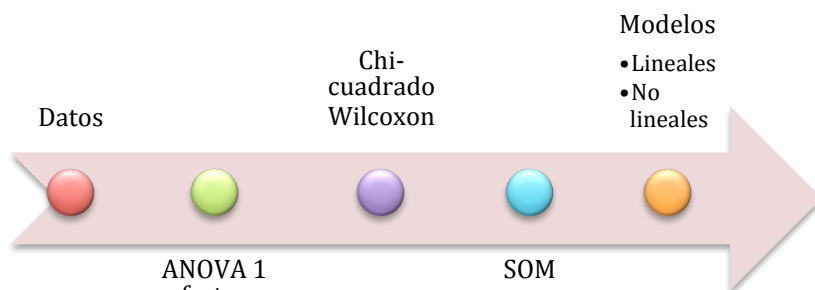


Figura 46: proceso llevado a cabo para el análisis estadístico.

12. Tamaño de la muestra.

Para el cálculo del tamaño muestral se ha empleado el software G*Power 3.1 estableciéndose como tipo de test a utilizar un ANOVA de un factor, efectos fijos, realizado a priori con un alpha de 0.05 y una beta de 0.80.

En base a los resultados obtenidos en dicho análisis, el número de sujetos necesario para obtener una muestra

representativa de la población de interés se fija en 128, lo que concuerda con la muestra empleada en una reciente investigación publicada por Salles *et al.* (16) en la que se analizó la asociación de la tendinopatía en diferentes articulaciones, entre las que se incluye el hombro, con la presencia de determinados polimorfismos genéticos en una población compuesta por 138 jugadores de voleibol profesionales.

III. RESULTADOS

A continuación se exponen los resultados obtenidos en función de las variables empleadas en el estudio.

1. Distribución de la muestra.

El número total de sujetos de la muestra fue de 137 sujetos, de ellos 88 no presentaron patología en ninguno de los manguitos rotadores mientras que 49 si presentaron afectación de uno o ambos manguitos.

De los 49 sujetos patológicos el 47,22% de ellos presentaba patología en el lado dominante, el 11,11% tenía afectación del lado no dominante y el 41,66% presentaba patología bilateral.

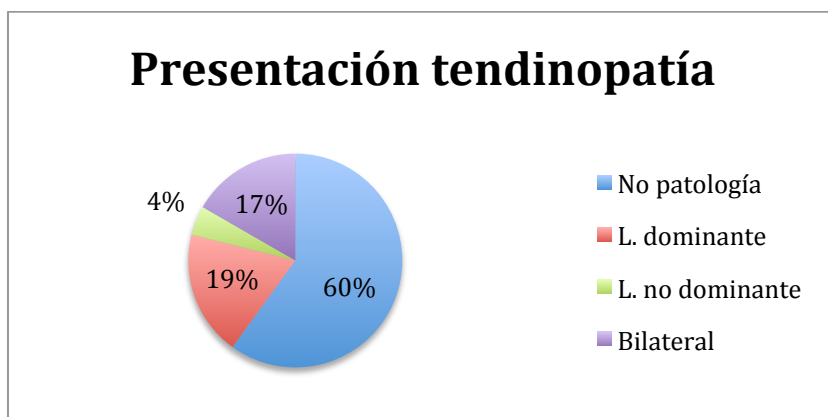


Gráfico 3: gráfico de sectores de la presentación de la tendinopatía.

2. Datos demográficos.

- Sexo.

La distribución de los grupos en función de sexo no resultó estadísticamente significativa tras realizar la prueba de chi-cuadrado correspondiente.

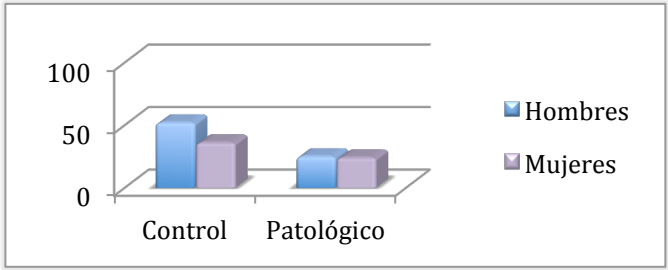


Gráfico 4: gráfico de barras de la distribución de sexo por grupos.

- En relación a la posible asociación del consumo de anticonceptivos orales y el riesgo de padecer tendinopatía, no se ha obtenido significancia entre dicho factor y la presencia de tendinopatía ($p=0,874$).

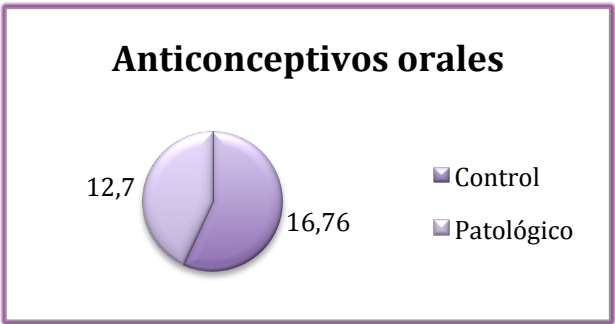


Gráfico 5: gráfico de sectores de los porcentajes de mujeres que hacen uso de anticonceptivos orales por grupo.

- Edad.

En referencia a la edad se halló que existe una diferencia significativa entre ambos grupos, donde la edad media del grupo control se sitúa en $21,90 \pm 4,39$ mientras que en el grupo patológico es de $25,24 \pm 6,75$.

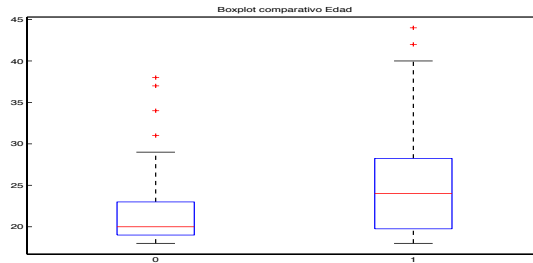


Gráfico 6: diagrama de cajas comparativo de los resultados de edad en grupo control y patológico.

- Índice de Masa Corporal (IMC).

Respecto al IMC, no se han obtenido diferencias significativas entre ambos pero se observa una tendencia ($p=0,059$) a presentar un IMC mayor en el grupo patológico donde la media es de $23,14 \pm 3,03$ y en el grupo control $22,42 \pm 3,37$.

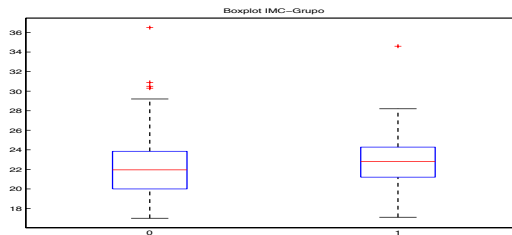


Gráfico 7: diagrama de cajas comparativo de los resultados del IMC en grupo control y patológico.

- **Grasa corporal.**

En relación al % de grasa corporal se observó que existen diferencias significativas entre ambos grupos, donde el grupo patológico presenta un mayor índice de dicho factor cuya media es $18,17 \pm 6,99$ frente a $15,6 \pm 6,99$ grupo control.

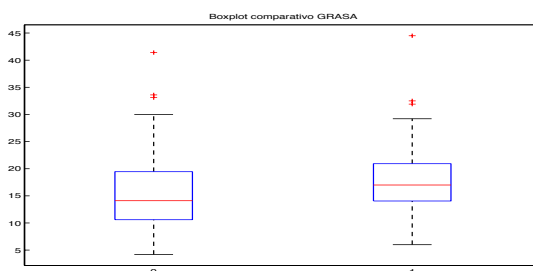


Gráfico 8: diagrama de cajas comparativo del % de grasa en grupo control y patológico.

- **Peso.**

Con respecto al peso y tras realizar el análisis estadístico correspondiente, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los resultados para dicha variable fueron de $68,83 \pm 2,05$ Kg para el grupo control y $70,63 \pm 14,08$ Kg grupo patológico.

- **Circunferencia de cintura.**

En relación con el perímetro de cintura, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Los valores de dicha variable para el grupo control fueron de $74,51 \pm 8,36$ cm y para el patológico de $76,22 \pm 9,78$ cm.

3. Indicadores metabólicos.

- Glucemia

Los valores obtenidos del nivel de azúcar en sangre en ayunas tras ser analizados, no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los valores de glucemia en el grupo control se sitúan en $90,61 \pm 8,95$ mientras que en el grupo patológico los valores son de $91,08 \pm 7,79$.

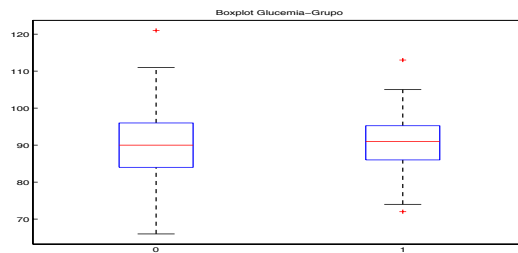


Gráfico 9: diagrama de cajas de los niveles de glucemia en grupo control y patológico.

- Diabetes familiar.

Tras analizar la relación existente entre la presencia de diabetes familiar y la presencia de tendinopatía, no se han obtenido evidencias que establezcan dicha relación ($p=0,83$).

- Hipercolesterolemia familiar/ hipertensión familiar.

La relación de ambas variables con la presencia de patología del manguito rotador se considera positiva con una $p=0,045$.

Dicha relación se ha representado a través de un gráfico de mosaico que representa de manera gráfica la distribución conjunta de ambas variables, la cual será proporcional al área de cada subrectángulo.

Sobre el eje Y se representan las modalidades de una de las variables, en este caso el grupo y sobre cada una se levanta un rectángulo con el área proporcional a la frecuencia marginal de la modalidad. Cada rectángulo se subdivide en subrectángulos de base proporcional a la frecuencia condicionada de cada valor de la otra variable a esta modalidad, en este caso la hipertensión/colesterolemia familiar.

En el caso de presentar una relación significativa entre dos variables, dicha relación se ha representado por medio de colores; rojo: menos valores de lo esperado, azul: más valores de lo esperado.

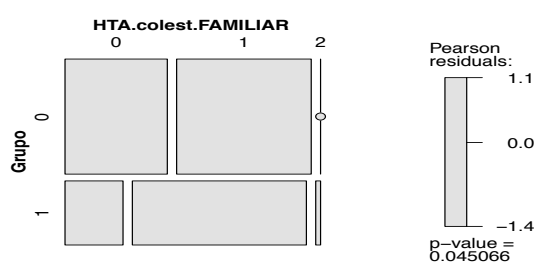


Gráfico 10: gráfico de mosaico para las variables grupo y HTA/hipercolesterolemia familiar.

Eje Y: Grupo. 0-control, 1-patológico.

Eje X: HTA.coolest. 0-inexistente, 1-hipercolesterolemia/hipertensión, 2-hipotensión.

- **Artritis familiar.**

No se ha observado una relación entre dicho factor de riesgo y la pertenencia al grupo patológico valorada por medio del test de chi-cuadrado ($p=0,132$)

4. Polimorfismos genéticos.

- **Polimorfismo COL5A1rs12722.**

Tras llevar a cabo el análisis de la relación entre dicho factor y la presencia de tendinopatía actual del manguito rotador, se observó que existe una asociación entre dicho factor y la presencia de patología ($p=0,042$). Esta relación se confirmó mediante el test de Fisher y presenta un coeficiente de correlación 0,21 y una V de Cramer de 0,215.

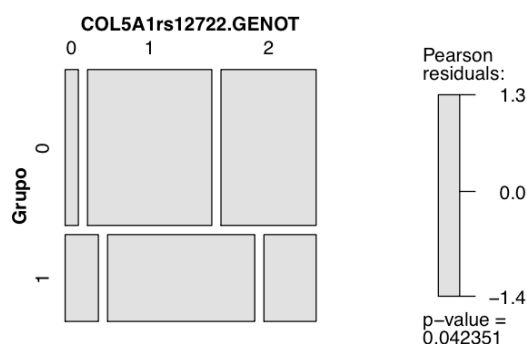


Gráfico 11: gráfico de mosaico para las variables grupo y COL5a1 rs12722.

Eje Y: Grupo. 0-control, 1-patológico.

Eje X: COL5a1 rs12722. 0-CC, 1-CT, 2-TT.

COL5a1 rs12722			
Grupo	0	1	2
0	3,6	34,3	26,3
1	5,1	22,6	8,0
Total	8,8	56,9	34,2

Tabla 4: tabla de distribución de frecuencias de la muestra según grupo y genotipos del COL5a1 rs12722. Grupo. 0-control, 1-patológico. COL5a1 rs12722. 0-CC, 1-CT, 2-TT.

Además, se ha tenido en cuenta la relación existente entre el genotipo referente al SNP COL5a1 rs12722 y la manifestación de la tendinopatía en función de si esta afectación es unilateral en el lado dominante (0), unilateral lado no dominante (1) o bilateral (2). Dicha relación fue estadísticamente positiva según el test de chi cuadrado ($p=0,0051$) y confirmado con el test de Fisher, presentando un coeficiente de correlación de 0,345 y una V de Cramer de 0,26.

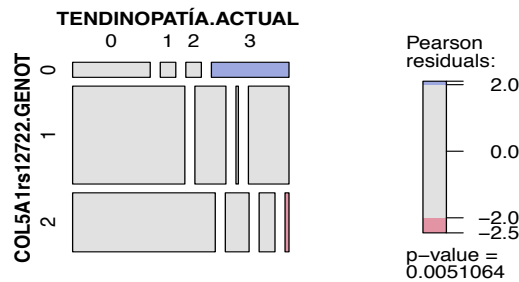


Gráfico 12: gráfico de mosaico tendinopatía actual y COL5a1 rs12722.
Eje Y: COL5a1 rs12722. 0-CC, 1-CT, 2-TT.
Eje X: Tendinopatía actual. 0-inexistente, 1-lado dominante, 2-lado no dominante, 3-bilateral.
En rojo se muestran los valores menos frecuentes de lo esperado mientras que el azul los más frecuentes de lo esperado.

- **Polimorfismo COL11a1 rs3753841.**

En relación con este polimorfismo y la presencia de patología del manguito rotador, no se apreció que existiese una relación tras la realización del test de chi-cuadrado ($p=0,317$), así como tampoco se encontró relación entre la manifestación de la patología y dicho nucleótido ($p=0,489$).

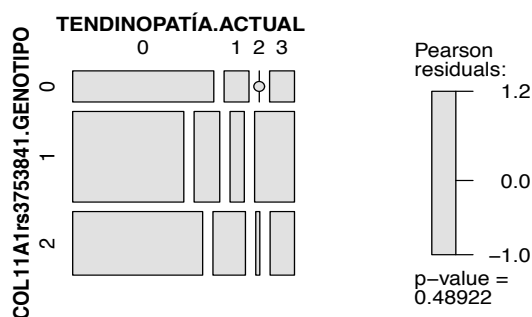


Gráfico 13: gráfico de mosaico para las variables tendinopatía actual y COL11a1 rs3753841.

Eje Y: COL11a1 rs3753841. 0-CC, 1-CT, 2-TT.

Eje X: Tendinopatía actual. 0-lado dominante, 1-lado no dominante, 2-bilateral.

COL11a1 rs3753841			
Grupo	0	1	2
0	12,4	28,5	23,4
1	4,4	20,4	10,9
Total	16,8	48,9	34,3

Tabla 5: tabla de distribución de frecuencias de la muestra según grupo y genotipos del COL11a1 rs3753841. Grupo. 0-control, 1-patológico. COL11a1 rs3753841. 0-CC, 1-CT, 2-TT.

- **Polimorfismo COL11a1 rs1676486.**

Tras llevar a cabo el test de chi cuadrado para valorar la relación entre dicho polimorfismo y la presencia de patología, no se observó que se tenga dicha relación ($p=0,768$), así como tampoco entre esta variable y la manifestación de la tendinopatía ($p=0,697$).

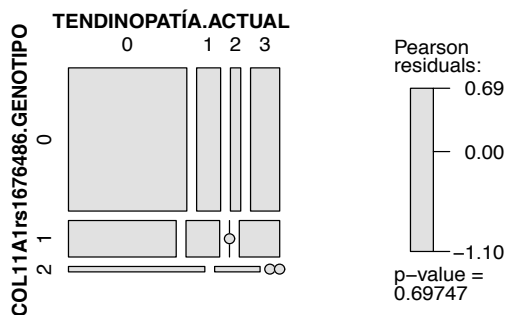


Gráfico 14: gráfico de mosaico para las variables tendinopatía actual y COL11a1 rs1676486.

Eje Y: COL11a1 rs1676486. 0-CC, 1-CT, 2-TT.
Eje X: Tendinopatía actual. 0-inexistente, 1-lado dominante, 2-lado no dominante, 3-bilateral.

COL11a1 rs1676486			
Grupo	0	1	2
0	50,4	11,7	2,2
1	27,0	8,0	0,7
Total	77,4	19,7	2,9

Tabla 6: tabla de distribución de frecuencias de la muestra según grupo y genotipos del COL11a1 rs1676486. Grupo. 0-control, 1-patológico. COL11a1 rs1676486. 0-CC, 1-CT, 2-TT.

- **Polimorfismo COL11a2 rs1799907.**

Tras realizar la comparativa entre dicho factor y la presencia de tendinopatía, no se encontró una relación directa. Con respecto a la manifestación de la patología, tampoco se dio una relación significativa, aunque si una tendencia a ello ($p= 0,074$).

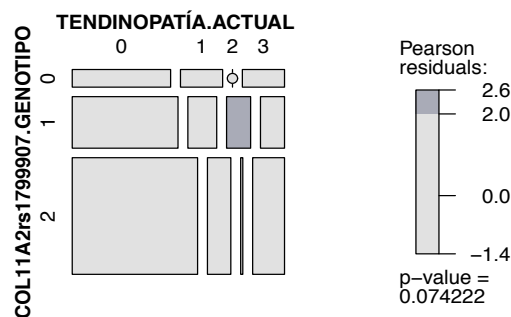


Gráfico 15: gráfico de mosaico para las variables tendinopatía actual y COL11a2 rs1799907.

Eje Y: COL11a2 rs1799907. 0-TT, 1-AT, 2-AA.

Eje X: Tendinopatía actual. 0-inexistente, 1-lado dominante, 2-lado no dominante, 3-bilateral.

En gris oscuro se muestran los valores más frecuentes de lo esperado, no siendo significativos.

COL11a2 rs1799907			
Grupo	0	1	2
0	5,1	16,1	43,1
1	4,4	11,6	19,7
Total	9,5	27,7	62,8

Tabla 7: tabla de distribución de frecuencias de la muestra según grupo y genotipos del COL11a2 rs1799907. Grupo. 0-control, 1-patológico. COL11a2 rs1799907. 0-TT, 1-AT, 2-AA.

5. Laxitud.

Los resultados obtenidos no mostraron una relación significativa entre los valores de laxitud medidos a través del test de Beighton y la presencia de tendinopatía del manguito rotador testado mediante el test de Wilcoxon ($p=0,112$).

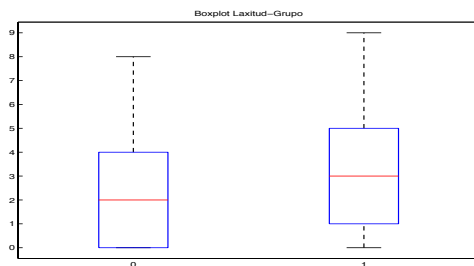


Gráfico 16: diagrama de cajas de los niveles de glucemia en grupo control y patológico.

- Relación laxitud-polimorfismos genéticos.

Tras valorar la relación existente entre los diferentes polimorfismos genéticos y los resultados del test de Beighton se obtuvieron los siguientes resultados:

- a. COL5A1 rs12722-laxitud: el análisis de los resultados en el test de laxitud en relación con los tres genotipos del COL5A1 rs12722 mostró diferencias significativas tras llevar a cabo un ANOVA de un factor ($P=0,027$). Dicha diferencia se obtuvo entre el genotipo CC y el genotipo CT.

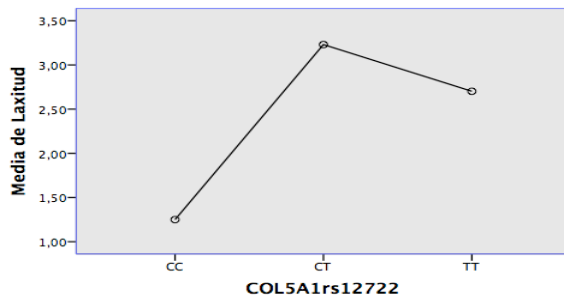


Gráfico 17: gráfico lineal de los datos de laxitud en función del genotipo del COL5A1 rs12722.

- b. COL11A1 rs3753841-laxitud: no se observaron diferencias significativas en dicha relación tras llevar a cabo el test correspondiente ($p=0,109$).
- c. COL11A1rs1676486-laxitud: tras llevar a cabo un ANOVA de un factor no se encontraron diferencias significativas ($p=0,983$).
- d. COL11A2rs1799907-laxitud: el análisis de estas variables no ha reportado diferencias significativas ($p=0,729$).

6. Disciplinas deportivas.

- Deportes de lanzamiento.

En relación a la práctica de deportes de lanzamiento y la presencia de patología actual del manguito rotador, no se observó que existiese una asociación entre dichos factores

($p=0,096$). Así como tampoco se ha observado que dicha participación afecte a la presentación de dicha patología ($p=0,361$).

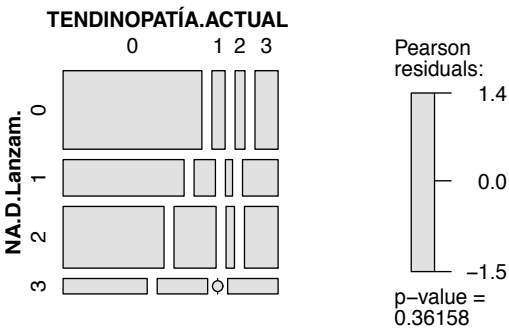


Gráfico 18: gráfico de mosaico para las variables deporte de lanzamiento y tendinopatía actual.

Eje Y: D. Lanzamiento. 0-no, 1-recreativo, 2-federado, 3-profesional.

Eje X: Tendinopatía actual. 0-inexistente, 1-lado dominante, 2-lado no dominante, 3-bilateral.

Si consideramos la participación en deportes de lanzamiento con respecto a la presencia de patología tendinosa previamente, se observó que existe una relación significativa estadísticamente ($p=0,021$), donde se obtuvieron valores más altos de lo esperado en la presencia de tendinopatía del miembro superior en los deportistas de lanzamiento profesionales.

Deporte de lanzamiento				
T. pasada	0	1	2	3
0	28,5	13,1	14,6	2,2
1	2,2	2,2	3,6	2,9
2	8,8	2,9	8,8	2,2
3	1,5	0,7	5,1	0,7
Total	40,9	19,0	32,1	8,0

Tabla 8: tabla de distribución de frecuencias de la muestra según el tipo de tendinopatía pasada y el nivel de práctica deportiva en deportes de lanzamiento. D. Lanzamiento. 0-no, 1-recreativo, 2-federado, 3-profesional. Tendinopatía pasada. 0-no patología, 1-patología MMSS, 2-patología MMII, 3-patología MMSS y MMII.

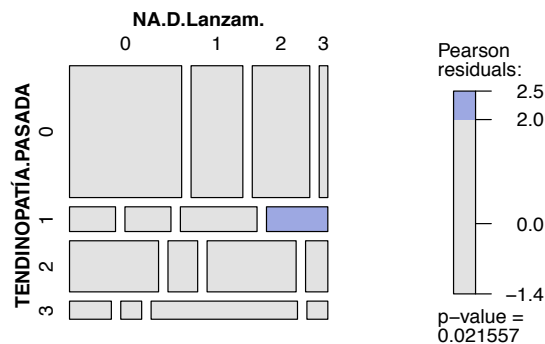


Gráfico 19: gráfico de mosaico para las variables deporte de lanzamiento y tendinopatía pasada.

Eje Y: D. Lanzamiento. 0-no, 1-recreativo, 2-federado, 3-profesional.

Eje X: tendinopatía pasada. 0-no patología, 1-patología MMSS, 2-patología MMII, 3-patología MMSS y MMII.

En azul se muestran los valores más altos de lo esperado.

- **Deportes de contacto.**

No se ha observado que exista una asociación entre la participación en deportes de contacto y la presencia de

tendinopatía del manguito rotador ($p=0,292$), sin embargo, si se halló una asociación entre dicha participación y la manifestación de la patología ($p=0,008$). Se obtuvieron valores más elevados de lo esperado en la tendinopatía del lado dominante en los deportistas profesionales.

Deporte de contacto				
T. actual	0	1	2	3
0	34,3	12,4	16,8	0,7
1	9,5	0,0	2,9	2,2
2	0,7	2,2	1,5	0,0
3	10,2	2,2	4,4	16,8
Total	54,7	16,8	25,5	2,9

Tabla 9: tabla de distribución de frecuencias de la muestra según el tipo de tendinopatía actual y el nivel de práctica deportiva en deportes de contacto.

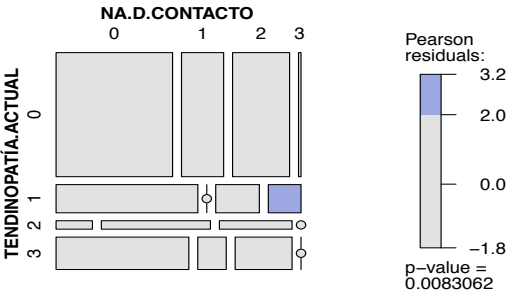


Gráfico 20: gráfico de mosaico para las variables deporte de contacto y tendinopatía actual.

Eje Y: D. contacto. 0-no, 1-recreativo, 2-federado, 3-profesional.

Eje X: Tendinopatía actual. 0-inexistente, 1-lado dominante, 2-lado no dominante, 3-bilateral.

En referencia a la presencia de tendinopatía pasada, no se encontró asociación entre ambos factores ($p=0,216$).

7. Cuestionarios.

- Cuestionario de Discapacidad del Brazo, Hombro y Mano (DASHe).

Se han obtenido diferencias significativas entre grupos en la puntuación obtenida en el DASH tanto del bloque general como en lo referente a tareas deportivas y laborales.

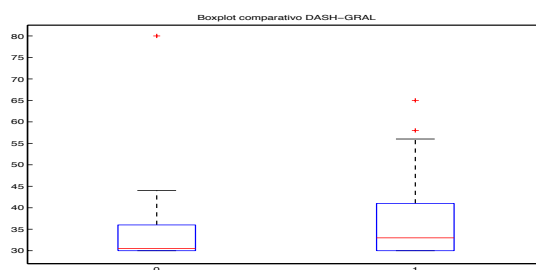


Gráfico 21: diagrama de cajas de los resultados del DASH general en grupo control y patológico.

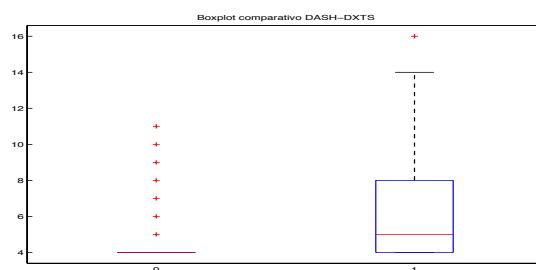


Gráfico 22: diagrama de cajas de los resultados del DASH del módulo deportes en grupo control y patológico.

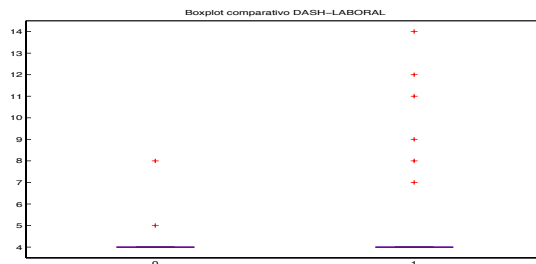


Gráfico 23: diagrama de cajas de los resultados del DASH del módulo laboral en grupo control y patológico.

- **Nivel de actividad.**

Los resultados obtenidos en el cuestionario en referencia al nivel de actividad del hombro no reportaron diferencias significativas entre grupo control y patológico tras realizar el test de chi cuadrado ($p=0,153$).

8. Test de valoración.

- **Test de valoración de la integridad de los tendones del manguito rotador.**

a) Test de Jobe:

- Tras llevar acabo el análisis de los resultados en el test de Jobe, se obtuvo una asociación positiva entre los resultados de dicho test y los resultados de la ecografía en relación al supraespinoso del lado derecho ($p=0,007$). Dicha relación no se encontró en el lado izquierdo ($p=0,340$).

- Se obtuvieron diferencias significativas en relación a dicha variable en el lado derecho entre ambos grupos ($p=0,015$).
- b) Test de Gerber:
- Tras llevar a cabo el análisis de los resultados en el test de Gerber, se obtuvo una asociación positiva entre los resultados de dicho test y los resultados de la ecografía en relación al supraespinoso ($p=0,022$) y del subescapular ($p=1,13E-05$) del lado derecho pero no con el del subescapular del lado izquierdo ($p=0,68$).
 - Se obtuvieron diferencias significativas en relación a dicha variable entre ambos grupos en el lado derecho ($p=0,045$).
- c) Test de Patte y *Drop Sign*.
- No se encontró relación entre los resultados de estos test y los resultados de los tendones estudiados por medio de ecografía.
 - No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en los resultados de dichos test.

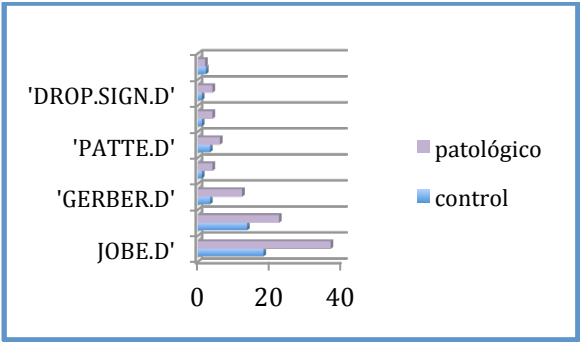


Gráfico 24: gráfico de barras del % de positivos en los diferentes test en función del grupo control/patológico.

- **Test de valoración del rango articular.**

Tras llevar a cabo el análisis pertinente, no se han hallado diferencias significativas para ningún parámetro entre ambos grupos.

9. Mapas auto-organizados.

Tras llevar a cabo el procesamiento de los datos referentes a todos los sujetos en función de las variables seleccionadas, se obtuvieron las visualizaciones mostradas a continuación. Por medio del análisis de la distribución de los sujetos controles y patológicos y usando relaciones de vecindad, se pudo extraer conclusiones cualitativas en relación a las variables de interés incluidas en dichos mapas.

- **Factores demográficos y metabólicos y su relación con los resultados del DASH.**

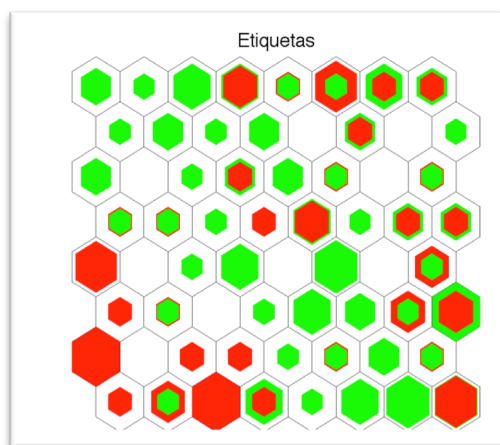


Figura 47: mapa de etiquetas de un mapa auto-organizado.

En la figura arriba representada se puede observar la distribución de los sujetos en función de su categorización por grupo. Rojo-patológico, verde-control. En función del número de sujetos se rellena la celda correspondiente, de manera que a mayor color en la celda mayor número de sujetos con características comunes. Esta distribución, nos permite relacionar los resultados obtenidos en cada variable representada a continuación, con el grupo al que pertenecen los sujetos.

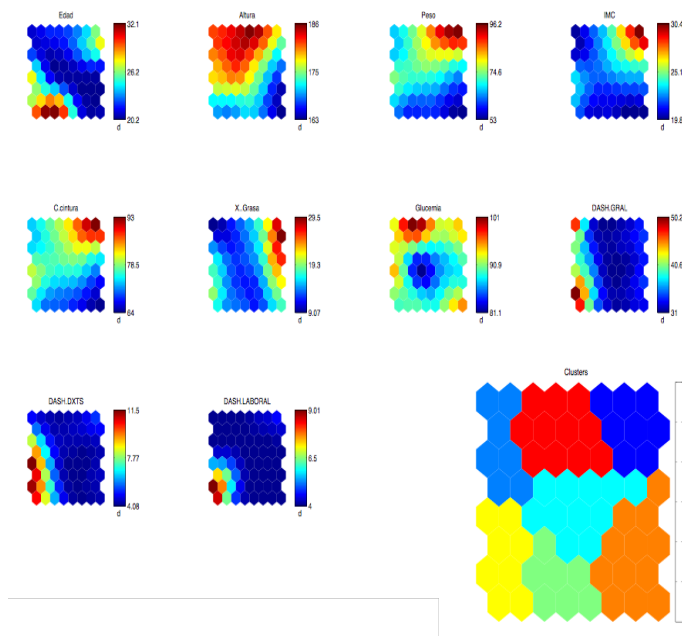


Figura 48: mapa de componentes de los SOM y *cluster* representativo de las zonas próximas que comparten características comunes.

Del análisis de los resultados obtenidos al llevar a cabo el procesamiento de datos, se observa que para las variables empleadas en este análisis se obtienen 7 zonas diferentes en las que se agrupan los sujetos con resultados similares para cada variable.

Los resultados del análisis gráfico muestran dos tipos de relaciones con mayor relevancia.

- Considerando los resultados del DASH se observó que las puntuaciones más altas en los 3 apartados corresponden con la esquina inferior izquierda (color amarillo del cluster), en relación con el resto de las variables, se apreció que son los sujetos con edades más avanzadas y niveles intermedios tanto de altura

como peso, IMC, circunferencia de cintura, % graso, altura y nivel de glucemia en ayunas. Dicho cuadrante, está compuesto en su mayoría por sujetos patológicos como se observa en la figura 47.

- En relación con los índices más elevados de determinados componentes antropométricos como el peso, el IMC, el % graso y la circunferencia de cintura, se observó la existencia de una relación gráfica entre dichos factores, situándose en el cuadrante superior derecho (color azul oscuro del cluster). Según la distribución de los sujetos por grupos, se ha observado que está compuesto por sujetos patológicos mayoritariamente pero en menor número que en el cuadrante descrito previamente y con presencia de sujetos no patológicos.

10. Método de selección de características.

Se desarrollaron modelos lineales y no lineales para discriminar a sujetos patológicos y no patológicos.

A continuación se analizan las entradas para determinar su importancia dentro de los modelos.

Los resultados de aplicar métodos de selección de características tanto lineales como no lineales para determinar las

variables con mayor capacidad discriminativa para la variable grupo se agrupan en dos y se muestran a continuación.

- **Análisis 1: factores de riesgo asociados a la tendinopatía.**

Tras analizar las variables de los modelos se observa que el método con mayor fiabilidad para las características seleccionadas es el modelo de *Random Forest* (RF) con un valor de área bajo la curva ROC de 0,7818. La curva ROC es una representación gráfica de la sensibilidad frente a (1 – especificidad).

A continuación se muestran los valores del área bajo la curva de los modelos clasificadores realizados tras realizar los experimentos.

ROC	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
FDA	0.4000	0.5361	0.6486	0.6368	0.7297	0.9556	0
RF	0.5000	0.7312	0.7889	0.7818	0.8611	0.9333	0
RPART	0.4333	0.6139	0.6667	0.6682	0.7417	0.9000	0
RLOG	0.5250	0.6667	0.7444	0.7347	0.8000	0.9333	0

Tabla 10: valores del área bajo la curva de los 4 modelos para el análisis 1.

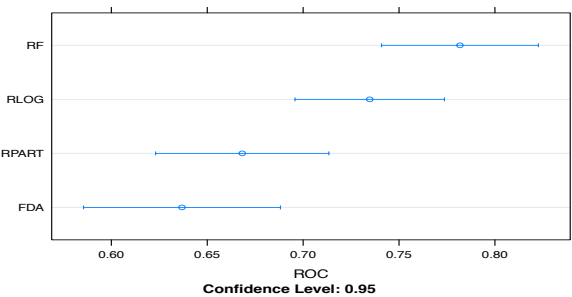


Gráfico 25: gráfico de representación de la curva ROC para los 4 modelos analizados en el análisis 1.

A continuación se muestran los resultados que se obtuvieron al analizar el modelo *Random Forest* en función de la capacidad discriminativa para las variables analizadas.

Variable	Importancia
Edad	100.000
Niv. Actividad tareas	81.883
% grasa	79.831
IMC	62.748
C. cintura	57.673
Tendinopatía pasada	43.203
Glucemia	38.701
Laxitud	38.167
D. lanzamiento	25.000
COL5a1 rs12722	24.905
COL11a2 rs1799907	21.285
D. contacto	17.684
Diabetes familiar	13.800
Hipercolesterolemia/HTA familiar	12.028
COL11a1 rs3753841	11.280
Artritis familiar	6.684
COL11a1 rs1676486	3.695
Sexo	0.000

Tabla 11: representación de las variables ordenadas estudiadas en el análisis 1 por importancia tras efectuar el modelo RF.

- **Análisis 2: resultados de los test llevados a cabo en la valoración.**

En esta ocasión el modelo más adecuado sería el lineal de regresión logística con un valor medio por debajo de la curva ROC de 0,6698.

A continuación se muestran los valores del área bajo la curva de los cuatros test realizados.

ROC	Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
FDA	0.3556	0.5389	0.6556	0.6468	0.7625	0.8889	0
RF	0.3500	0.5375	0.6611	0.6562	0.7625	0.9778	0
RPART	0.3333	0.4757	0.5833	0.5995	0.7656	0.9028	0
RLOG	0.4667	0.5556	0.6556	0.6698	0.7944	0.9444	0

Tabla 12: valores del área bajo la curva de los 4 modelos llevados a cabo en el análisis 2.

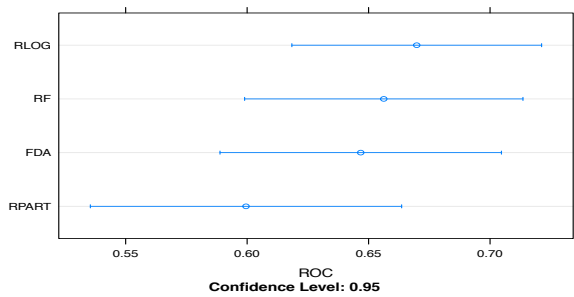


Gráfico 26: gráfico de representación de la curva ROC para los 4 modelos analizados en el análisis 2.

A continuación se muestran los resultados que se obtuvieron de la aplicación del modelo lineal en función de la capacidad discriminativa para las variables analizadas.

Variable	Importancia
DASH deporte	100.000
RI izquierda	81.236
DASH laboral	76.093
Gerber lado derecho	56.062
Gerber lado izquierdo	49.829
RE izquierda	48.812
Drop Sign lado izquierdo	46.405
Patte izquierdo	36.501
RE lado derecho	35.427
Jode derecho	27.618
DASH general	18.348
RI derecha	12.592
Patte lado derecho	7.307
Jobe lado izquierdo	3.746
Drop sign lado derecho	0.000

Tabla 13: representación de las variables estudiadas en el análisis 2 ordenadas por importancia tras efectuar el modelo lineal.

IV. DISCUSIÓN

En el presente trabajo se tuvo como propósito identificar y describir algunos de aquellos factores de riesgo que influyen en el desarrollo de la patología tendinosa del manguito rotador. Principalmente se ha prestado atención a la presentación de determinados polimorfismos genéticos en función de la ausencia o no de tendinopatía del manguito rotador. Además se identificaron aquellos factores que influyen en mayor medida en la presencia de dicha patología y como se interrelacionan entre ellos para proporcionar características comunes dentro de un grupo de sujetos con una misma patología.

Los resultados obtenidos en relación a las características antropométricas de los sujetos, muestran determinadas diferencias entre ambos grupos, como se expone en la continuación, que plantean que dichas características pueden constituir un factor de riesgo real en el desarrollo de la patología tendinosa.

El hallazgo de una tendencia a un IMC mayor en el grupo patológico, va en consonancia con los resultados obtenidos en estudios previos (87,91,151–153). Diversos autores han analizado la influencia de un IMC elevado en el riesgo de padecer tendinopatía, como recoge Franceschi *et al.* en una revisión llevada a cabo en 2014. Así pues, se ha podido relacionar dicho factor fundamentalmente con la patología en el miembro inferior, donde un exceso de peso conlleva una mayor sobrecarga sobre aquellos tendones del miembro inferior que han de soportar dicha

carga como es el caso de la fascia plantar, tendón de Aquiles o tendón rotuliano (90,151-153). En relación con el manguito rotador, Titchener *et al.* (2014) llevaron a cabo un estudio epidemiológico con 5000 pacientes que presentaban patología del manguito rotador, donde se observó que un IMC por encima de 25,1 estaba asociado con la presencia de dicha patología (92). En la misma línea del anterior, se presenta el estudio conducido por Gumina *et al.* (2014) que señala el elevado IMC como factor de riesgo en la rotura tendinosa del manguito rotador (154).

No obstante, los valores obtenidos en el presente estudio son menores que los presentados en otros estudios previos (92,128,154), donde el IMC medio del grupo patológico se sitúa en 23,13. En cualquier caso nuestra muestra se corresponde a sujetos jóvenes deportistas con lo que no es frecuente que presenten un IMC muy elevado, por tanto que exista una tendencia a presentar un IMC es un hallazgo bastante relevante aunque no se alcance valores tan elevados.

En un estudio muy reciente de Scott (2015) se analizaron los mecanismos por los que un elevado IMC afecta a las características del tendón y en él se señala la gran influencia de los depósitos de lípidos circulantes en el tendón. Este hecho va en consonancia con los resultados obtenidos en este estudio, donde se observa que hay una relación directa entre la presencia de tendinopatía y porcentajes más elevados de grasa. En consonancia con dicho hallazgo, se presentan los resultados obtenidos por otros autores como Gaida *et al.* tanto en 2009 como en 2010 así

como por Abate *et al.* en 2014, Gumina *et al.* en 2014 y Longo *et al.* 2010.

Los mecanismos por los que esta obesidad puede contribuir a la afectación del tendón según Gumina *et al.* (2014) se asocian a la contribución de dicha obesidad a determinadas deficiencias vasculares periféricas por medio de una mayor producción de adipoquinas capaces de inducir estrés oxidativo, inflamación, trombosis y disfunción endotelial, afectando a la calidad del tendón (154).

Las implicaciones de dicha obesidad, además, pueden magnificarse si se encuentran asociadas a otros factores metabólicos como los analizados en este estudio (154).

A este respecto, se ha hallado en la bibliografía una relación entre la patología tendinosa y la presencia de hipercolesterolemia e hiperlipidemia (10,89,155–158). Dicha relación ha sido estudiada en el presente trabajo de manera indirecta por medio del análisis de la presencia de familiares de primer grado con índices elevados de colesterol y/o hipertensión, obteniendo una relación positiva entre ambos parámetros. Estos datos son coincidentes con los obtenidos por Abboud *et al.* (2010) al analizar los niveles de colesterol, triglicéridos y concentraciones de LDL en pacientes con roturas del manguito rotador y observar un índice menor de dichos factores en el grupo control (159). En la misma línea de resultados se encuentran los datos obtenidos por Beason *et al.* (2014) al analizar la respuesta

inflamatoria del tendón de la rata tras someterlo a cirugía y comprobar que la hipercolesterolemia producía un efecto biomecánico negativo en el tendón (156). Dicha asociación es sustentada por otros trabajos como los presentados por Lin *et al.* en 2015, Abate *et al.* en 2014 y Ozgurtas *et al.* en 2003 (89,155,160)

Así mismo, diversos estudios establecen una relación positiva entre la diabetes y el aumento del riesgo de presentar tendinopatía (89,155,161), sin embargo, en el presente trabajo no se encuentra una asociación positiva entre la presencia de diabetes familiar y la presencia de tendinopatía. Esta diferencia en los resultados puede deberse a las diferencias metodológicas de los estudios, donde en los anteriores se parte de una muestra que ya presenta diabetes y se analiza la integridad de los tendones, mientras que en nuestro estudio se parte de dos grupos que presentan, o no, tendinopatía tendinosa y se indaga en la presencia, o no, de diabetes familiar.

Otro factor metabólico que ha sido estudiado para determinar su posible implicación en la tendinopatía del manguito rotador ha sido el nivel de glucosa en ayunas. Si bien Longo *et al.* en 2009 plantearon la hipótesis de que niveles elevados de glucosa dentro de la normalidad podrían potenciar el riesgo de padecer tendinopatía del manguito rotador, los resultados obtenidos en el presente trabajo, no han mostrado dicha relación. No obstante, debido a la ausencia de bibliografía al

respecto es preciso realizar más estudios para poder extraer conclusiones.

Igualmente, es de destacar los resultados obtenidos en relación a la edad de los sujetos, ya que, en consonancia con otros estudios presentados previamente (82-84), se ha encontrado una asociación entre edad y pertenencia al grupo patológico. De modo que existen diferencias significativas entre ambos grupos, lo que sustenta la hipótesis de que la edad constituye un factor de riesgo en el desarrollo de la patología del manguito rotador, debido a los cambios tanto estructurales como biomecánicos que afectan al tendón (82-84,162,163).

Si tenemos en cuenta el sexo como factor de riesgo, la distribución entre ambos grupos es muy similar. Mientras que en el grupo control las mujeres representan el 41%, el grupo patológico está formado por un 49% lo que nos sugiere que en este caso el sexo no supone un elemento diferenciador en la presentación de la patología.

Estos datos van en consonancia con el estudio llevado a cabo por Yamamoto *et al.* (2010) en la población en general para evaluar los factores de riesgo asociados a la patología del manguito rotador donde no encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo (164).

No obstante, existe cierta controversia al respecto ya que mientras ciertos autores como Mokone *et al.* en 2005 y September

et al. en 2012 en los respectivos estudios llevados a cabo concluyeron que en el caso de las lesiones tendinosas el sexo femenino es un factor protector (15,75). Otros autores como Lian *et al.* (2005) en su estudio llevado a cabo sobre deportistas de diferentes disciplinas deportivas hallaron una mayor prevalencia de tendinopatía rotuliana en los deportistas masculinos pero sin que estas diferencias sean significativas (165).

A este respecto, Hansen *et al.* (2014) propone que los estrógenos pueden influenciar de manera diferente según la anatomía del tendón, la composición de los tejidos o el perfil de la carga impuesta (123)

Por tanto, la diferencia de resultados puede residir tanto en la diferente localización de la tendinopatía, como en la muestra seleccionada y la especialidad deportiva practicada. Para llevar a cabo el presente estudio se ha empleado una muestra de sujetos de especialidades deportivas que implican un gran estrés sobre la articulación del hombro con lo que las diferencias hormonales pueden verse minimizadas a favor de la alta demanda física o bien, que dado el carácter multifactorial de la tendinopatía del manguito rotador, es la conjunción de varios factores de riesgo más importante que un factor de manera independiente (128).

Por otro lado, se ha planteado que el uso de anticonceptivos orales (AO) puede aumentar el riesgo de padecer lesiones tendinosas (122). A tal respecto, el presente trabajo no sustenta dicha relación. En concreto, se observa una distribución

homogénea entre ambos grupos en el uso de AO (6,82% grupo control frente a 6,12 grupo patológico). Estos resultados van en consonancia con los obtenidos por Hansen *et al* en 2013, en los que concluyeron que no se observan diferencias significativas en la composición, ni en la estructura del tendón en un grupo de mujeres jugadoras de balonmano en función del uso de AO (123).

En relación a la influencia de las diferentes variaciones genéticas sobre el desarrollo de la patología tendinosa presentado al inicio del trabajo (16,34,99–102), se han obtenido varias asociaciones que se detallan a continuación.

Es de resaltar, que de los nucleótidos analizados en el estudio que aquí se presentan, se ha hallado una asociación entre el COL5a1 rs12722 y la pertenencia al grupo patológico o control, pero no así en el COL11a1 rs3753841, el COL11a1 rs1676486 o el COL11a2 rs1799907.

No obstante, es importante analizar previamente la distribución de los genotipos dentro de la muestra de nuestro estudio para contrastar nuestros resultados con los hallados en otros trabajos.

La cuestión a tratar hace referencia a la diferente distribución de genotipos dentro de las muestras seleccionadas en los estudios existentes en la bibliografía actual. De manera que, en referencia al SNP COL5a1 rs12722, la frecuencia de los genotipos en nuestro estudio fue 8,76% CC, 56,93%CT y 34,3%TT, muy lejos

de los datos obtenidos en los estudios llevados a cabo por Lim *et al.* en 2015 sobre un grupo de bailarinas coreanas (53,8% CC, 40,7% CT y 4%TT) o el estudio presentado por Kubo *et al.* (2013) en población japonesa (76% CC y 24% TT+CT). Los datos obtenidos por Bertuzzi *et al.* (2014) en un grupo de sujetos jóvenes activos brasileños presentan una distribución más cercana a la nuestra (16% CC, 56% CT y 28% TT) aunque con mayor presencia de sujetos con genotipos CC en detrimento de TT, hallazgo que comparte el estudio de Brown *et al.* (2011) (19,5% CC, 47,4% CT y 33,1% TT). Por tanto, nos encontramos con que existe la posibilidad de que sean las diferencias étnicas las que hacen que los resultados de los estudios puedan diferir entre ellos (166).

Centrándonos en los resultados obtenidos en nuestro estudio, el parámetro más destacado es la diferente distribución de genotipos en relación al COL5a1 rs12722 entre el grupo control y el patológico, donde si bien cabría esperar un porcentaje de sujetos con genotipo CC mayor en el grupo control debido a la asociación de este genotipo y el menor índice de lesiones tendinosas (75,104,108,135), esto no solamente no ocurre, sino que es invertido (5,68% control vs 14,29% patológico). Por tanto, no se confirma la acción protectora del genotipo CC en relación a la tendinopatía del manguito rotador.

En concordancia con este resultado se encuentra el obtenido por Kim *et al.* en 2014 donde tras analizar la influencia

del genotipo del COL5a1 rs12722 en el riesgo de padecer una lesión tendinosa, no hallaron diferencias significativas (99).

Es posible que otra de las causas que justifique esta diferencia de resultados, además del componente étnico comentado previamente, es la diferente localización de dicha tendinopatía, puesto que, como hemos introducido al inicio de este trabajo, son muy escasos los trabajos que analizan la influencia de la genética sobre la tendinopatía del manguito rotador (102,130). Por tanto, los datos disponibles hasta la fecha se han obtenido en su mayoría de tendones del miembro inferior cuyo comportamiento de muelle les dota de propiedades y funciones diferentes y en consecuencia, con mecanismos degenerativos diferentes (130).

Otro de los hallazgos interesantes es la relación entre el genotipo y el comportamiento de la tendinopatía, es decir, la afectación unilateral o bilateral y en caso de que sea unilateral si afecta más al lado dominante o no dominante. A este respecto, el genotipo del COL5a1 rs12722 muestra valores mayores de lo esperado en el genotipo TT en el caso de la no presentación de tendinopatía, mientras que muestra valores menores en la tendinopatía bilateral. Por tanto, dichos datos difieren de los presentados previamente sobre la relación del genotipo TT y el mayor riesgo de tendinopatía, como justificación de la presencia de tendinopatía bilateral (11,13,75,101) si se tiene en cuenta el SNP COL5a1 rs12722.

En relación con los SNP asociados al colágeno XI, no se han hallado diferencias entre grupos, así como tampoco en la distribución de la tendinopatía, si bien, es posible encontrar una tendencia, aunque no significativa, en la relación entre el COL11a2 rs1799907 y la manifestación de la tendinopatía, encontrando valores más altos de lo esperado en el genotipo AT en la tendinopatía unilateral del lado dominante.

De esta manera, los datos obtenidos en el presente estudio en referencia al colágeno XI van en consonancia con los resultados obtenidos por Hay *et al.* en 2013; no existe una asociación independiente entre los SNP analizados del colágeno XI y la patología tendinosa del manguito rotador.

Las implicaciones del factor genético en la tendinopatía, tal y como se ha desarrollado en el capítulo de introducción, se relacionan con la extensibilidad de los tendones, debido a la expresión de los genes asociados al colágeno V y XI (44,75,104,108). Estos genes determinan la regulación de la fibrillogénesis y el diámetro de las fibrillas de colágeno y, por tanto, afectan a las propiedades biomecánicas del tendón (44,104,167-169).

Se ha planteado por tanto que los diferentes genotipos se relacionan con la elasticidad de los tendones y esta elasticidad, a su vez, con el riesgo lesivo (11,75,106,108,166,168).

Tras analizar dicha relación en el estudio que aquí se presenta, los resultados no son coincidentes, puesto que el grupo control presenta un índice menor de laxitud en el test de Beighton (147). Por tanto, se descarta en este trabajo que sea la hiperlaxitud un factor de riesgo de la tendinopatía del manguito rotador.

Profundizando en la relación entre la hiperlaxitud y los genotipos del COL5a1 rs12722, nuestros datos difieren de los aportados por autores como Mokone *et al.* (2006), O'Connell *et al.* (2013), Lim *et al.* (2015) o Hay *et al.* (2013) en los que se asocia una disminución de la extensibilidad del tendón y, por tanto, menores rangos de movimiento en los sujetos que presentan genotipos TT o CT. Dicha diferencia estriba en que de los 3 genotipos presentes, los menores índices de laxitud obtenidos corresponden a los genotipos CC, siendo dicho factor significativo si se compara con el CT,

Es posible, que el haber llevado a cabo diferentes test de valoración de la laxitud pueda haber influido en los resultados. Ya que mientras Brown *et al.* (2011) y Lim *et al.* (2015) encontraron diferencias significativas al llevar a cabo los test de *Sit and Reach* y *Straight Leg Raise*, en el caso del estudio de Lim *et al.* (2015) estas diferencias no se mantenían al realizar un test de flexibilidad articular de todo el cuerpo. Por tanto, nos encontramos con que los estudios que correlacionaban los genotipos con la laxitud se han basado en test que valoran únicamente la extensibilidad de los isquiosurales y, en menor medida, la zona lumbar

(168,170,171) sin tener en cuenta la laxitud articular de un mayor número de articulaciones.

No obstante, recientemente se han presentado varios trabajos en los que tampoco se ha observado esta asociación entre genotipos y rangos de movimientos (99,105).

De manera más precisa, Foster *et al.* en 2014 analizaron la influencia de las tres variantes del COL5a1 rs12722 sobre las propiedades del tendón sin encontrar diferencias significativas, por lo que concluyeron que la asociación entre genotipos y el aumento del riesgo de tendinopatía, si existía, no se debía a un cambio de las propiedades del tendón (172).

Además de los factores de riesgo descritos previamente, se ha analizado la influencia de la participación deportiva en el desarrollo de la patología del manguito rotador.

A este respecto, como se ha mencionado en varias ocasiones a lo largo de este manuscrito, todos los sujetos son practicantes de disciplinas deportivas que implican en mayor medida el miembro superior, no obstante, se han establecido subgrupos en cuanto al tipo de deporte si es de lanzamiento o de contacto, así como en función del nivel de práctica.

De los análisis realizados con respecto a la participación deportiva, se concluye que no existe una relación entre el tipo de

deporte llevado a cabo y la existencia o no de patología actual, por lo tanto, que tanto los deportes de lanzamiento como los de contacto conllevan un riesgo de lesión similar.

Dicho hallazgo podría resultar sorprendente, si bien, se ha asociado a las elevadas exigencias tanto de estabilización como de activación muscular que requieren los movimientos de lanzamiento por encima de la cabeza al mecanismo lesivo más importante (7,22,24,127,142,173,174), no obstante, como evidencia el estudio llevado a cabo por Horsley *et al.* (2013) sobre jugadores de rugby profesionales, la acción repetitiva de contacto sobre la articulación del hombro conlleva una pérdida de estabilización pasiva de la articulación glenohumeral que unida a un acúmulo de traumas, refleja los mismos hallazgos que se observan en los deportistas de lanzamiento (175).

Igualmente, es de resaltar que los porcentajes de lesiones en la región del hombro entre ambas disciplinas deportivas encontrados en la bibliografía actual son bastante similares, de manera que mientras Kaczmarek *et al.* (2014) sitúan en un 75% las lesiones de hombro del total de las acontecidas en los deportistas de lanzamiento, Horsley *et al.* (2013) hallaron que de las lesiones sufridas anualmente por un grupo de jugadores profesionales de rugby, el 65% se dio lugar en el hombro.

En lo concerniente a la manifestación de la patología tendinosa, es importante recordar los datos obtenidos al respecto.

La distribución de los grupos una vez llevado a cabo el estudio pertinente, nos reveló que, actualmente, el 64% de los sujetos no presentaba patología en el manguito rotador, mientras que 36% presentaba tendinopatía en uno o ambos manguitos rotadores. En concreto el 17% de los sujetos presentaba tendinopatía en el lado dominante, el 4% en el lado no dominante y lo que es más llamativo el 15% presentaba tendinopatía actual de manera bilateral. Estos datos denotan que además del estrés sometido por la acción deportiva, hay otros factores que afectan al desarrollo de la patología, al menos en un porcentaje de la población.

En relación a la presentación de tendinopatía en el lado no dominante, se observa que el 84,1% de los sujetos realiza deporte de contacto a nivel recreativo o federado, por tanto, es posible que dichos deportistas estén sometidos a determinados impactos en la articulación del lado no dominante que puedan causar cierta inestabilidad aumentando así el riesgo de lesión (175). De hecho, tal como publicaron Cohen *et al.* (2007) en un estudio epidemiológico realizado con jugadores de fútbol americano, se observó que cerca del 50% de las patologías de hombro fueron producidas por impacto (176), por tanto, dicho impacto no tiene relación con el lado dominante del deportista.

Sin embargo, es el alto porcentaje de afectación bilateral el resultado más llamativo del estudio. A este respecto, no se ha encontrado una asociación directa entre las disciplinas deportivas

y dicha afectación. Planteando, por tanto, que son otros factores los que afectan a la presentación bilateral de la tendinopatía (13,75,101,107,110,135).

En lo relativo a la presencia de tendinopatía previa al estudio, se ha observado una relación con la participación en deportes de lanzamiento, hallando valores más altos de lo esperado en la tendinopatía del miembro superior. De manera que existe una relación entre la participación en deportes de lanzamiento y la afectación del miembro superior por encima del miembro inferior, datos coincidentes con los disponibles en la bibliografía actual (7,22,24,127,142,173,174).

El objeto de analizar los factores de riesgos asociados a la tendinopatía del manguito rotador se debe, no solamente al carácter multifactorial de dicha patología (3,92,102,128,177), sino también a la gran incidencia de la patología y a las implicaciones que conlleva (4,5,7,128).

De los análisis realizados con respecto a la discapacidad acompañada a la patología del manguito rotador, valorada por medio del DASH (139), se han obtenido diferencias significativas entre ambos grupos tanto en los resultados del apartado referente a actividades de la vida diaria, como en lo que concierne a las actividades deportivas y laborales. Dicho hallazgo es coincidente con los presentados por otros autores en cuanto a la relación existente entre la patología del manguito rotador y la imposibilidad de realizar la actividad deportiva requerida con un

rendimiento adecuado o incluso no poder llevarla a cabo (7,126,140,173,178), así como en las implicaciones de dicha patología en el desarrollo de la actividad laboral normal (6).

Igualmente, es de resaltar la buena correlación existente entre los resultados de dicho test y la presencia de patología tendinosa del manguito rotador (139).

En relación a otros test de valoración del manguito rotador se aprecia que, tanto el test de Jobe como el de Gerber tienen una asociación estadísticamente significativa con los resultados en la ecografía del lado derecho del supraespinoso y del subescapular respectivamente, pero dicha asociación no se mantiene en el lado izquierdo. En cuanto a los test de Patte y *Drop Sign*, no se ha hallado una asociación entre dichos test y los resultados ecográficos.

Nos encontramos, por tanto, con que el empleo de estos test de manera independiente no son suficientes para valorar la presencia de tendinopatía del manguito rotador. Dicho hallazgo va en concordancia con los resultados de varias revisiones llevadas a cabo en los últimos años, en las que se remarca la insuficiente evidencia científica en relación a la fiabilidad de los test físicos de valoración, por tanto, se hace necesario integrar dichos test dentro de una batería de pruebas más completa para poder diagnosticar la patología del manguito rotador (132,133,143).

Tal y como se ha planteado al inicio de esta tesis doctoral, la patología del manguito rotador presenta unas características únicas que requieren de una visión global de todos los factores asociados a ella.

Si bien, se han analizado algunos de estos factores de manera independiente a lo largo de esta discusión como han sido los factores demográficos, antropométricos, metabólicos y genéticos, además de aquellos que hacen referencia a la laxitud y a la participación deportiva, se hace necesario proponer nuevos modelos que permitan entender el carácter multifactorial y cómo interaccionan los componentes relacionados con la patología.

Por esa razón, se consideró hacer uso de los mapas auto-organizados, ya que nos permiten analizar de una sola vez numerosas variables con relaciones complejas entre dichas variables pero aportando una visualización sencilla en solo dos dimensiones (179).

De acuerdo a los resultados obtenidos en dichos mapas y gracias a que estos mapas preservan las propiedades topológicas y nos informan de las características comunes de las variables analizadas según su proximidad, se ha podido apreciar que se han establecido dos grandes grupos de distribución de los sujetos patológicos; donde en un lado se sitúan aquellos sujetos con edades más avanzadas y puntuaciones más altas del DASH y en la esquina opuesta los sujetos con valores muy elevados de IMC, peso, grasa y circunferencia de cintura, entre otros.

Por tanto, como se ha podido apreciar en este trabajo y en concordancia con otros trabajos realizados (179–183), es posible emplear esta herramienta para obtener un mapa visual del comportamiento de las variables que afectan a una patología dada, en nuestro caso, la tendinopatía de hombro, y de esta manera, poder estratificar muestras muy numerosas de sujetos en función de dichas variables.

Igualmente, es de resaltar que mediante el uso de modelos de selección de características, podemos obtener una información validada que nos brinde de una capacidad discriminativa para seleccionar aquellas variables más influyentes en el desarrollo de la patología.

En relación con los datos obtenidos, se ha observado que son los factores de riesgo relacionados con los sujetos, los que tienen un componente más discriminativo entre los sujetos controles y patológicos, lo que nos indica que son estas variables las que cobran más importancia a la hora de determinar si un sujeto presenta o no patología.

Dicho hallazgo, nos permite adquirir un conocimiento más preciso de cómo, entre un grupo muy amplio de variables, determinadas variables tienen más relevancia y por tanto, focalizar nuestra atención en ella.

Para cerrar este apartado de discusión cabe señalar las limitaciones con las que ha contado el estudio.

En referencia a la muestra empleada, si bien cumplía los requisitos necesarios para ser representativa, en algunos de los parámetros empleados hubiese sido más recomendable un número mayor. Es el caso de los mapas auto-organizados, donde una muestra mayor hubiese permitido representar todas las variables en un solo mapa.

Otra limitación encontrada hace referencia al análisis de los factores metabólicos. Debido a que no se ha podido realizar un perfil lipídico, los datos empleados han hecho referencia a los datos de antecedentes familiares únicamente, recolectados por medio del cuestionario básico de genética detallado en el apartado de material y métodos.

No obstante, la realización del estudio que aquí se presenta plantea nuevas líneas de investigación entre las que se incluyen un análisis más completo de los factores genéticos relacionados con la regulación del colágeno, así como el estudio factores de riesgo en otras localizaciones y su posterior análisis conjunto para determinar la relación existente entre los datos obtenidos en diferentes localizaciones.

V. CONCLUSIONES

La realización del presente estudio arroja una serie de resultados comentados previamente y de los que se derivan las conclusiones señaladas a continuación:

1. Existe una relación directa entre los marcadores genéticos relacionados con el colágeno y el riesgo de sufrir tendinopatía.
2. Existe una relación entre los diferentes genotipos y el índice de hiperlaxitud.
3. Existe una correlación entre determinados factores metabólicos y la presencia de tendinopatía.
4. No se ha hallado una relación directa entre el factor sexo y el aumento de riesgo de tendinopatía del manguito rotador
5. Los mapas auto-organizados permiten obtener una imagen amplia de la interacción existente entre las variables asociadas a la patología.
6. Los modelos predictivos permiten discriminar aquellos factores de riesgo que mayor predisponen a sufrir tendinopatía del manguito rotador.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Khan KM, Cook JL, Maffulli N, Kannus P. Where is the pain coming from in tendinopathy? It may be biochemical, not only structural, in origin. *Br J Sports Med.* 2000 Apr;34(2):81-3.
2. Andarawis-Puri N, Flatow EL, Soslowsky LJ. Tendon basic science: Development, repair, regeneration, and healing: TENDON DEVELOPMENT, INJURY, AND REPAIR. *J Orthop Res.* 2015 Jun;33(6):780-4.
3. Savitskaya YA, Izaguirre A, Sierra L, Perez F, Cruz F, Villalobos E, et al. Effect of angiogenesis-related cytokines on rotator cuff disease: the search for sensitive biomarkers of early tendon degeneration. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2011;4:43-53.
4. Ottenheijm RPG, Joore MA, Walenkamp GHIM, Weijers RE, Winkens B, Cals JWL, et al. The Maastricht Ultrasound Shoulder pain trial (MUST): ultrasound imaging as a diagnostic triage tool to improve management of patients with non-chronic shoulder pain in primary care. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:154.
5. Miniaci A, Dowdy PA, Willits KR, Vellet AD. Magnetic resonance imaging evaluation of the rotator cuff tendons in the asymptomatic shoulder. *Am J Sports Med.* 1995 Apr;23(2):142-5.
6. Vicente-Herrero MT, Capdevila L, López AA y Ramírez MV. El hombro y sus patologías en medicina del trabajo. *SEMERGEN.* 2009; 35(4): 197-202.
7. Edmonds EW, Dengerink DD. Common conditions in the overhead athlete. *Am Fam Physician.* 2014 Apr

- 1;89(7):537-41.
8. Dalton S, Cawston TE, Riley GP, Bayley IJ, Hazleman BL. Human shoulder tendon biopsy samples in organ culture produce procollagenase and tissue inhibitor of metalloproteinases. *Ann Rheum Dis*. 1995 Jul;54(7):571-7.
9. Jost B, Zumstein M, Pfirrmann CWA, Zanetti M, Gerber C. MRI findings in throwing shoulders: abnormalities in professional handball players. *Clin Orthop*. 2005 May;(434):130-7.
10. Longo UG, Franceschi F, Ruzzini L, Spiezia F, Maffulli N, Denaro V. Higher fasting plasma glucose levels within the normoglycaemic range and rotator cuff tears. *Br J Sports Med*. 2009 Apr;43(4):284-7.
11. Collins M, Mokone GG, September AV, van der Merwe L, Schwellnus MP. The COL5A1 genotype is associated with range of motion measurements. *Scand J Med Sci Sports*. 2009 Dec;19(6):803-10.
12. Andersson G, Forsgren S, Scott A, Gaida JE, Stjernfeldt JE, Lorentzon R, et al. Tenocyte hypercellularity and vascular proliferation in a rabbit model of tendinopathy: contralateral effects suggest the involvement of central neuronal mechanisms. *Br J Sports Med*. 2011 Apr;45(5):399-406.
13. Rio E, Moseley L, Purdam C, Samiric T, Kidgell D, Pearce AJ, et al. The pain of tendinopathy: physiological or pathophysiological? *Sports Med Auckl NZ*. 2014 Jan;44(1):9-23.
14. Mokone GG, Schwellnus MP, Noakes TD, Collins M. The

- COL5A1 gene and Achilles tendon pathology. *Scand J Med Sci Sports*. 2006 Feb;16(1):19-26.
15. Mokone GG, Gajjar M, September AV, Schwellnus MP, Greenberg J, Noakes TD, et al. The guanine-thymine dinucleotide repeat polymorphism within the tenascin-C gene is associated with achilles tendon injuries. *Am J Sports Med*. 2005 Jul;33(7):1016-21.
 16. Salles JI, Amaral MV, Aguiar DP, Lira DA, Quinelato V, Bonato LL, et al. BMP4 and FGF3 haplotypes increase the risk of tendinopathy in volleyball athletes. *J Sci Med Sport Sports Med Aust*. 2015 Mar;18(2):150-5.
 17. Precerutti M, Garioni E, Madonia L, Draghi F. US anatomy of the shoulder: Pictorial essay. *J Ultrasound*. 2010 Dec;13(4):179-87.
 18. Drake RL, Vogl W, Mitchell A, Anatomía para estudiantes. *Gray anatomía para estudiantes*. Madrid: Elsevier; 2005.
 19. Glenn C. Terry, Thomas M. Chopp,. *Functional Anatomy of the Shoulder*. J Athl Train.
 20. Kapandji AI, Torres Lacomba M. *Fisiología articular: esquemas comentados de mecánica humana*. 2007;
 21. Cailliet R. *Anatomía funcional, biomecánica*. Madrid (España: Marbán Libros; 2006.
 22. Kaczmarek PK, Lubiowski P, Cisowski P, Grygorowicz M, Łepski M, Długosz J, et al. Shoulder problems in overhead sports. Part I - biomechanics of throwing. *Pol Orthop Traumatol*. 2014;79:50-8.
 23. Hegedus EJ, Cook C, Brennan M, Wyland D, Garrison JC, Driesner D. Vascularity and tendon pathology in the rotator

- cuff: a review of literature and implications for rehabilitation and surgery. *Br J Sports Med.* 2010 Sep;44(12):838-47.
24. Notarnicola A, Fischetti F, Gallone D, Moretti L, Pignataro P, Tafuri S, et al. Overload and neovascularization of shoulder tendons in volleyball players. *BMC Res Notes.* 2012;5:397.
 25. Dean BJF, Gwilym SE, Carr AJ. Why does my shoulder hurt? A review of the neuroanatomical and biochemical basis of shoulder pain. *Br J Sports Med.* 2013 Nov;47(17):1095-104.
 26. Thorpe CT, Birch HL, Clegg PD, Screen HRC. The role of the non-collagenous matrix in tendon function. *Int J Exp Pathol.* 2013 Aug;94(4):248-59.
 27. Connizzo BK, Yannascoli SM, Soslowsky LJ. Structure-function relationships of postnatal tendon development: a parallel to healing. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol.* 2013 Mar 11;32(2):106-16.
 28. Franchi M, Trirè A, Quaranta M, Orsini E, Ottani V. Collagen structure of tendon relates to function. *ScientificWorldJournal.* 2007;7:404-20.
 29. Zhang G, Young BB, Ezura Y, Favata M, Soslowsky LJ, Chakravarti S, et al. Development of tendon structure and function: regulation of collagen fibrillogenesis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005 Mar;5(1):5-21.
 30. Kannus P. Structure of the tendon connective tissue. *Scand J Med Sci Sports.* 2000 Dec;10(6):312-20.
 31. Yoon JH, Halper J. Tendon proteoglycans: biochemistry and function. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2005 Mar;5(1):22-34.

32. Tresoldi I, Oliva F, Benvenuto M, Fantini M, Masuelli L, Bei R, et al. Tendon's ultrastructure. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013 Jan;3(1):2-6.
33. Kjaer M, Langberg H, Heinemeier K, Bayer ML, Hansen M, Holm L, et al. From mechanical loading to collagen synthesis, structural changes and function in human tendon. *Scand J Med Sci Sports.* 2009 Aug;19(4):500-10.
34. Juneja SC, Veillette C. Defects in tendon, ligament, and enthesis in response to genetic alterations in key proteoglycans and glycoproteins: a review. *Arthritis.* 2013;2013:154812.
35. Sharma P, Maffulli N. Biology of tendon injury: healing, modeling and remodeling. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2006 Jun;6(2):181-90.
36. Kjaer M. Role of extracellular matrix in adaptation of tendon and skeletal muscle to mechanical loading. *Physiol Rev.* 2004 Apr;84(2):649-98.
37. Pingel J, Lu Y, Starborg T, Fredberg U, Langberg H, Nedergaard A, et al. 3-D ultrastructure and collagen composition of healthy and overloaded human tendon: evidence of tenocyte and matrix buckling. *J Anat.* 2014 May;224(5):548-55.
38. Bi Y, Ehrichtiou D, Kilts TM, Inkson CA, Embree MC, Sonoyama W, et al. Identification of tendon stem/progenitor cells and the role of the extracellular matrix in their niche. *Nat Med.* 2007 Oct;13(10):1219-27.
39. Wang JH-C, Guo Q, Li B. Tendon biomechanics and mechanobiology--a minireview of basic concepts and recent

- advancements. *J Hand Ther Off J Am Soc Hand Ther*. 2012 Jun;25(2):133–40; quiz 141.
40. Lui PPY. Identity of tendon stem cells--how much do we know? *J Cell Mol Med*. 2013 Jan;17(1):55–64.
41. Zhang Q, Cheng B. Tendon-derived stem cells as a new cell source for tendon tissue engineering. *Front Biosci Landmark Ed*. 2013;18:756–64.
42. Thompson MS. Tendon mechanobiology: experimental models require mathematical underpinning. *Bull Math Biol*. 2013 Aug;75(8):1238–54.
43. Killian ML, Cavinatto L, Galatz LM, Thomopoulos S. The role of mechanobiology in tendon healing. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al*. 2012 Feb;21(2):228–37.
44. Wenstrup RJ, Smith SM, Florer JB, Zhang G, Beason DP, Seegmiller RE, et al. Regulation of collagen fibril nucleation and initial fibril assembly involves coordinate interactions with collagens V and XI in developing tendon. *J Biol Chem*. 2011 Jun 10;286(23):20455–65.
45. Riley G. Tendinopathy--from basic science to treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Feb;4(2):82–9.
46. Parkinson J, Samiric T, Ilic MZ, Cook J, Handley CJ. Involvement of proteoglycans in tendinopathy. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2011 Jun;11(2):86–93.
47. Rees SG, Dent CM, Caterson B. Metabolism of proteoglycans in tendon. *Scand J Med Sci Sports*. 2009 Aug;19(4):470–8.
48. Järvinen TA, Kannus P, Järvinen TL, Jozsa L, Kalimo H, Järvinen M. Tenascin-C in the pathobiology and healing process of musculoskeletal tissue injury. *Scand J Med Sci*

- Sports. 2000 Dec;10(6):376–82.
49. Järvinen TAH, Józsa L, Kannus P, Järvinen TLN, Hurme T, Kvist M, et al. Mechanical loading regulates the expression of tenascin-C in the myotendinous junction and tendon but does not induce de novo synthesis in the skeletal muscle. *J Cell Sci.* 2003 Mar 1;116(Pt 5):857–66.
 50. Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. The vasculature and its role in the damaged and healing tendon. *Arthritis Res.* 2002;4(4):252–60.
 51. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Jan;87(1):187–202.
 52. Seynnes OR, Bojsen-Møller J, Albracht K, Arndt A, Cronin NJ, Finni T, et al. Ultrasound-based testing of tendon mechanical properties: a critical evaluation. *J Appl Physiol Bethesda Md 1985.* 2015 Jan 15;118(2):133–41.
 53. Herchenhan A, Kalson NS, Holmes DF, Hill P, Kadler KE, Margetts L. Tenocyte contraction induces crimp formation in tendon-like tissue. *Biomech Model Mechanobiol.* 2012 Mar;11(3-4):449–59.
 54. Lavagnino M, Wall ME, Little D, Banes AJ, Guilak F, Arnoczky SP. Tendon mechanobiology: Current knowledge and future research opportunities. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2015 Jun;33(6):813–22.
 55. Thornton GM, Hart DA. The interface of mechanical loading and biological variables as they pertain to the development of tendinosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2011 Jun;11(2):94–105.

56. Magnusson SP, Langberg H, Kjaer M. The pathogenesis of tendinopathy: balancing the response to loading. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 May;6(5):262–8.
57. Wall ME, Banes AJ. Early responses to mechanical load in tendon: role for calcium signaling, gap junctions and intercellular communication. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005 Mar;5(1):70–84.
58. Koskinen SOA, Heinemeier KM, Olesen JL, Langberg H, Kjaer M. Physical exercise can influence local levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in tendon-related connective tissue. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004 Mar;96(3):861–4.
59. Heinemeier KM, Kjaer M. In vivo investigation of tendon responses to mechanical loading. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2011 Jun;11(2):115–23.
60. Scott A, Cook JL, Hart DA, Walker DC, Duronio V, Khan KM. Tenocyte responses to mechanical loading in vivo: a role for local insulin-like growth factor 1 signaling in early tendinosis in rats. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):871–81.
61. Doessing S, Heinemeier KM, Holm L, Mackey AL, Schjerling P, Rennie M, et al. Growth hormone stimulates the collagen synthesis in human tendon and skeletal muscle without affecting myofibrillar protein synthesis. *J Physiol*. 2010 Jan 15;588(Pt 2):341–51.
62. Neviasser A, Andarawis-Puri N, Flatow E. Basic mechanisms of tendon fatigue damage. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al*. 2012 Feb;21(2):158–63.

63. Cook JL, Purdam C. Is compressive load a factor in the development of tendinopathy? *Br J Sports Med.* 2012 Mar;46(3):163–8.
64. Zhang J, Wang JH-C. The effects of mechanical loading on tendons--an in vivo and in vitro model study. *PloS One.* 2013;8(8):e71740.
65. Couppé C, Kongsgaard M, Aagaard P, Hansen P, Bojsen-Moller J, Kjaer M, et al. Habitual loading results in tendon hypertrophy and increased stiffness of the human patellar tendon. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2008 Sep;105(3):805–10.
66. Weinreb JH, Sheth C, Apostolakos J, McCarthy M-B, Barden B, Cote MP, et al. Tendon structure, disease, and imaging. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 Jan;4(1):66–73.
67. McCreesh K, Lewis J. Continuum model of tendon pathology - where are we now? *Int J Exp Pathol.* 2013 Aug;94(4):242–7.
68. Cook JL, Purdam CR. Is tendon pathology a continuum? A pathology model to explain the clinical presentation of load-induced tendinopathy. *Br J Sports Med.* 2009 Jun;43(6):409–16.
69. DE Giorgi S, Saracino M, Castagna A. Degenerative disease in rotator cuff tears: what are the biochemical and histological changes? *Joints.* 2014 Mar;2(1):26–8.
70. Zhang J, Wang JH-C. Production of PGE(2) increases in tendons subjected to repetitive mechanical loading and induces differentiation of tendon stem cells into non-tenocytes. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2010

Feb;28(2):198–203.

71. Mousavizadeh R, Khosravi S, Behzad H, McCormack RG, Duronio V, Scott A. Cyclic strain alters the expression and release of angiogenic factors by human tendon cells. *PloS One*. 2014;9(5):e97356.
72. Dean BJF, Snelling SJB, Dakin SG, Murphy RJ, Javaid MK, Carr AJ. Differences in glutamate receptors and inflammatory cell numbers are associated with the resolution of pain in human rotator cuff tendinopathy. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:176.
73. Kannus P, Józsa L. Histopathological changes preceding spontaneous rupture of a tendon. A controlled study of 891 patients. *J Bone Joint Surg Am*. 1991 Dec;73(10):1507–25.
74. Roy J-S, Braën C, Leblond J, Desmeules F, Dionne CE, MacDermid JC, et al. Diagnostic accuracy of ultrasonography, MRI and MR arthrography in the characterisation of rotator cuff disorders: a meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2015 Feb 11;
75. September AV, Posthumus M, Collins M. Application of genomics in the prevention, treatment and management of Achilles tendinopathy and anterior cruciate ligament ruptures. *Recent Pat DNA Gene Seq*. 2012 Dec;6(3):216–23.
76. Peters JA, Zwerver J, Diercks RL, Elferink-Gemser MT, van den Akker-Scheek I. Preventive interventions for tendinopathy: A systematic review. *J Sci Med Sport Sports Med Aust*. 2015 Apr 1;
77. Shepherd JH, Screen HRC. Fatigue loading of tendon. *Int J Exp Pathol*. 2013 Aug;94(4):260–70.

78. Andarawis-Puri N, Flatow EL. Tendon fatigue in response to mechanical loading. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2011 Jun;11(2):106–14.
79. Freedman BR, Zuskov A, Sarver JJ, Buckley MR, Soslowsky LJ. Evaluating changes in tendon crimp with fatigue loading as an ex vivo structural assessment of tendon damage. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2015 Jun;33(6):904–10.
80. Arnoczky SP, Lavagnino M, Egerbacher M. The mechanobiological aetiopathogenesis of tendinopathy: is it the over-stimulation or the under-stimulation of tendon cells?: *Mechanobiological aetiology of tendinopathy.* *Int J Exp Pathol.* 2007 Aug;88(4):217–26.
81. Dunkman AA, Buckley MR, Mienaltowski MJ, Adams SM, Thomas SJ, Satchell L, et al. Decorin expression is important for age-related changes in tendon structure and mechanical properties. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol.* 2013 Jan;32(1):3–13.
82. Yu T-Y, Pang J-HS, Wu KP-H, Chen MJ-L, Chen C-H, Tsai W-C. Aging is associated with increased activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in tenocytes. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:2.
83. Frizziero A, Vittadini F, Gasparre G, Masiero S. Impact of oestrogen deficiency and aging on tendon: concise review. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 Jul;4(3):324–8.
84. Ruzzini L, Abbruzzese F, Rainer A, Longo UG, Trombetta M, Maffulli N, et al. Characterization of age-related changes of tendon stem cells from adult human tendons. *Knee Surg*

- Sports Traumatol Arthrosc Off J ESSKA. 2014 Nov;22(11):2856-66.
85. Miller BF, Hansen M, Olesen JL, Schwarz P, Babraj JA, Smith K, et al. Tendon collagen synthesis at rest and after exercise in women. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. 2007 Feb;102(2):541-6.
 86. Cook JL, Bass SL, Black JE. Hormone therapy is associated with smaller Achilles tendon diameter in active post-menopausal women. Scand J Med Sci Sports. 2007 Apr;17(2):128-32.
 87. Franceschi F, Papalia R, Paciotti M, Franceschetti E, Di Martino A, Maffulli N, et al. Obesity as a risk factor for tendinopathy: a systematic review. Int J Endocrinol. 2014;2014:670262.
 88. Abate M. How obesity modifies tendons (implications for athletic activities). Muscles Ligaments Tendons J. 2014 Jul;4(3):298-302.
 89. Abate M, Schiavone C, Salini V, Andia I. Occurrence of tendon pathologies in metabolic disorders. Rheumatol Oxf Engl. 2013 Apr;52(4):599-608.
 90. Gaida JE, Ashe MC, Bass SL, Cook JL. Is adiposity an under-recognized risk factor for tendinopathy? A systematic review. Arthritis Rheum. 2009 Jun 15;61(6):840-9.
 91. Gaida JE, Cook JL, Bass SL. Adiposity and tendinopathy. Disabil Rehabil. 2008;30(20-22):1555-62.
 92. Titchener AG, White JJE, Hinchliffe SR, Tambe AA, Hubbard RB, Clark DI. Comorbidities in rotator cuff disease: a case-control study. J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al.

- 2014 Sep;23(9):1282–8.
93. Lin TT-L, Lin C-H, Chang C-L, Chi C-H, Chang S-T, Sheu WH-H. The Effect of Diabetes, Hyperlipidemia, and Statins on the Development of Rotator Cuff Disease: A Nationwide, 11-Year, Longitudinal, Population-Based Follow-up Study. *Am J Sports Med.* 2015 Jun 17;
 94. Jozsa L, Balint JB, Kannus P, Reffy A, Barzo M. Distribution of blood groups in patients with tendon rupture. An analysis of 832 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1989 Mar;71(2):272–4.
 95. Kujala UM, Järvinen M, Natri A, Lehto M, Nelimarkka O, Hurme M, et al. ABO blood groups and musculoskeletal injuries. *Injury.* 1992;23(2):131–3.
 96. Leppilahti J, Puranen J, Orava S. ABO blood group and Achilles tendon rupture. *Ann Chir Gynaecol.* 1996;85(4):369–71.
 97. Maffulli N, Reaper JA, Waterston SW, Ahya T. ABO blood groups and achilles tendon rupture in the Grampian Region of Scotland. *Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med.* 2000 Oct;10(4):269–71.
 98. Lee D-H, Lee H-D, Yoon S-H. Relationship of ABO Blood Type on Rotator Cuff Tears. *PM R.* 2015 May 1;
 99. Kim JH, Jung ES, Kim C-H, Youn H, Kim HR. Genetic associations of body composition, flexibility and injury risk with ACE, ACTN3 and COL5A1 polymorphisms in Korean ballerinas. *J Exerc Nutr Biochem.* 2014 Jun;18(2):205–14.
 100. Magra M, Maffulli N. Genetic aspects of tendinopathy. *J Sci Med Sport Sports Med Aust.* 2008 Jun;11(3):243–7.
 101. Magra M, Maffulli N. Genetics: does it play a role in

- tendinopathy? Clin J Sport Med Off J Can Acad Sport Med. 2007 Jul;17(4):231-3.
102. Motta G da R, Amaral MV, Rezende E, Pitta R, Vieira TC dos S, Duarte MEL, et al. Evidence of genetic variations associated with rotator cuff disease. J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al. 2014 Feb;23(2):227-35.
 103. Connizzo BK, Freedman BR, Fried JH, Sun M, Birk DE, Soslowsky LJ. Regulatory role of collagen V in establishing mechanical properties of tendons and ligaments is tissue dependent. J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc. 2015 Jun;33(6):882-8.
 104. Brown JC, Miller C-J, Schwellnus MP, Collins M. Range of motion measurements diverge with increasing age for COL5A1 genotypes. Scand J Med Sci Sports. 2011 Dec;21(6):e266-72.
 105. Bertuzzi R, Pasqua LA, Bueno S, Lima-Silva AE, Matsuda M, Marquezini M, et al. Is the COL5A1 rs12722 gene polymorphism associated with running economy? PloS One. 2014;9(9):e106581.
 106. Brown JC, Miller C-J, Posthumus M, Schwellnus MP, Collins M. The COL5A1 gene, ultra-marathon running performance, and range of motion. Int J Sports Physiol Perform. 2011 Dec;6(4):485-96.
 107. O'Connell K, Saunders CJ, Collins M. Collagen gene sequence variants in exercise-related traits. Cent Eur J Sport Sci Med. 2013;1(1):3-17.
 108. Hay M, Patricios J, Collins R, Branfield A, Cook J, Handley CJ, et al. Association of type XI collagen genes with chronic

- Achilles tendinopathy in independent populations from South Africa and Australia. *Br J Sports Med.* 2013 Jun;47(9):569–74.
109. Riley GP. Gene expression and matrix turnover in overused and damaged tendons. *Scand J Med Sci Sports.* 2005 Aug;15(4):241–51.
 110. Saunders CJ, van der Merwe L, Posthumus M, Cook J, Handley CJ, Collins M, et al. Investigation of variants within the COL27A1 and TNC genes and Achilles tendinopathy in two populations. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2013 Apr;31(4):632–7.
 111. Baroneza JE, Godoy-Santos A, Ferreira Massa B, Boçon de Araujo Munhoz F, Diniz Fernandes T, Leme Godoy dos Santos MC. MMP-1 promoter genotype and haplotype association with posterior tibial tendinopathy. *Gene.* 2014 Sep 1;547(2):334–7.
 112. Godoy-Santos A, Cunha MV, Ortiz RT, Fernandes TD, Mattar R, Santos MCLG dos. MMP-1 promoter polymorphism is associated with primary tendinopathy of the posterior tibial tendon. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc.* 2013 Jul;31(7):1103–7.
 113. Raleigh SM, van der Merwe L, Ribbans WJ, Smith RKW, Schwellnus MP, Collins M. Variants within the MMP3 gene are associated with Achilles tendinopathy: possible interaction with the COL5A1 gene. *Br J Sports Med.* 2009 Jul;43(7):514–20.
 114. Godoy-Santos A, Ortiz RT, Mattar Junior R, Fernandes TD, Santos MCLG. MMP-8 polymorphism is genetic marker to

- tendinopathy primary posterior tibial tendon. *Scand J Med Sci Sports*. 2014 Feb;24(1):220–3.
115. Keller TC, Hogan MV, Kesturu G, James R, Balian G, Chhabra AB. Growth/differentiation factor-5 modulates the synthesis and expression of extracellular matrix and cell-adhesion-related molecules of rat Achilles tendon fibroblasts. *Connect Tissue Res*. 2011;52(4):353–64.
116. Nielsen RH, Couppé C, Jensen JK, Olsen MR, Heinemeier KM, Malfait F, et al. Low tendon stiffness and abnormal ultrastructure distinguish classic Ehlers-Danlos syndrome from benign joint hypermobility syndrome in patients. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2014 Nov;28(11):4668–76.
117. Lewis T, Cook J. Fluoroquinolones and tendinopathy: a guide for athletes and sports clinicians and a systematic review of the literature. *J Athl Train*. 2014 Jun;49(3):422–7.
118. Lewis T, Cook J. Fluoroquinolones and tendinopathy: a guide for athletes and sports clinicians and a systematic review of the literature. *J Athl Train*. 2014 Jun;49(3):422–7.
119. Tsai W-C, Yang Y-M. Fluoroquinolone-associated tendinopathy. *Chang Gung Med J*. 2011 Oct;34(5):461–7.
120. Shimatsu K, Subramaniam S, Sim H, Aronowitz P. Ciprofloxacin-induced tendinopathy of the gluteal tendons. *J Gen Intern Med*. 2014 Nov;29(11):1559–62.
121. Eyer-Silva W de A, Netto H de BP, Pinto JF da C, Ferry FR de A, Neves-Motta R. Severe shoulder tendinopathy associated with levofloxacin. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2012 Aug;16(4):393–5.

122. Hansen M, Miller BF, Holm L, Doessing S, Petersen SG, Skovgaard D, et al. Effect of administration of oral contraceptives in vivo on collagen synthesis in tendon and muscle connective tissue in young women. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2009 Apr;106(4):1435-43.
123. Hansen M, Couppe C, Hansen CSE, Skovgaard D, Kovanen V, Larsen JO, et al. Impact of oral contraceptive use and menstrual phases on patellar tendon morphology, biochemical composition, and biomechanical properties in female athletes. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2013 Apr;114(8):998-1008.
124. Lee JJ, Patel R, Biermann JS, Dougherty PJ. The musculoskeletal effects of cigarette smoking. *J Bone Joint Surg Am*. 2013 May 1;95(9):850-9.
125. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Cigarette smoking and musculoskeletal disorders. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013 Apr;3(2):63-9.
126. Economopoulos KJ, Brockmeier SF. Rotator cuff tears in overhead athletes. *Clin Sports Med*. 2012 Oct;31(4):675-92.
127. Escamilla RF, Andrews JR. Shoulder muscle recruitment patterns and related biomechanics during upper extremity sports. *Sports Med Auckl NZ*. 2009;39(7):569-90.
128. Longo UG, Berton A, Papapietro N, Maffulli N, Denaro V. Epidemiology, genetics and biological factors of rotator cuff tears. *Med Sport Sci*. 2012;57:1-9.
129. Bishop JY, Santiago-Torres JE, Rimmke N, Flanigan DC. Smoking Predisposes to Rotator Cuff Pathology and Shoulder Dysfunction: A Systematic Review. *Arthrosc J*

- Arthrosc Relat Surg Off Publ Arthrosc Assoc N Am Int Arthrosc Assoc. 2015 Aug;31(8):1598–605.
130. Sejersen MHJ, Frost P, Hansen TB, Deutch SR, Svendsen SW. Proteomics perspectives in rotator cuff research: a systematic review of gene expression and protein composition in human tendinopathy. *PloS One*. 2015;10(4):e0119974.
 131. Lewis JS. Rotator cuff tendinopathy. *Br J Sports Med*. 2009 Apr;43(4):236–41.
 132. Dinnes J, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. The effectiveness of diagnostic tests for the assessment of shoulder pain due to soft tissue disorders: a systematic review. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2003;7(29):iii, 1–166.
 133. Hanchard NCA, Lenza M, Handoll HHG, Takwoingi Y. Physical tests for shoulder impingements and local lesions of bursa, tendon or labrum that may accompany impingement. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;4:CD007427.
 134. Lubiowski P, Kaczmarek PK, Ślęzak M, Długosz J, Bręborowicz M, Dudziński W, et al. Problems of the glenohumeral joint in overhead sports - literature review. Part II - pathology and pathophysiology. *Pol Orthop Traumatol*. 2014;79:59–66.
 135. Ribbans WJ, Collins M. Pathology of the tendo Achillis: do our genes contribute? *Bone Jt J*. 2013 Mar;95-B(3):305–13.
 136. Ishiguro N, Kanehisa H, Miyatani M, Masuo Y, Fukunaga T. A comparison of three bioelectrical impedance analyses for

- predicting lean body mass in a population with a large difference in muscularity. *Eur J Appl Physiol*. 2005 May;94(1-2):25-35.
137. Stewart A, Marfell-Jones M, International Society for Advancement of Kinanthropometry. International standards for anthropometric assessment. Lower Hutt, New Zealand: International Society for the Advancement of Kinanthropometry; 2011.
 138. Brophy RH, Beauvais RL, Jones EC, Cordasco FA, Marx RG. Measurement of shoulder activity level. *Clin Orthop*. 2005 Oct;439:101-8.
 139. Hervás MT, Navarro Collado MJ, Peiró S, Rodrigo Pérez JL, López Matéu P, Martínez Tello I. [Spanish version of the DASH questionnaire. Cross-cultural adaptation, reliability, validity and responsiveness]. *Med Clínica*. 2006 Sep 30;127(12):441-7.
 140. Ribeiro A, Pascoal A. Assessment of shoulder external rotation range-of-motion on throwing athletes: the effects of testing end-range determination (active versus passive). *Physiother Theory Pract*. 2015 Jul;31(5):362-6.
 141. Sprague PA, Monique Mokha G, Gatens DR, Rodriguez R. The relationship between glenohumeral joint total rotational range of motion and the functional movement screen™ shoulder mobility test. *Int J Sports Phys Ther*. 2014 Oct;9(5):657-64.
 142. Borsa PA, Laudner KG, Sauers EL. Mobility and stability adaptations in the shoulder of the overhead athlete: a theoretical and evidence-based perspective. *Sports Med*

Auckl NZ. 2008;38(1):17-36.

143. Hegedus EJ, Goode AP, Cook CE, Michener L, Myer CA, Myer DM, et al. Which physical examination tests provide clinicians with the most value when examining the shoulder? Update of a systematic review with meta-analysis of individual tests. *Br J Sports Med*. 2012 Nov;46(14):964-78.
144. Hegedus EJ, Goode A, Campbell S, Morin A, Tamaddoni M, Moorman CT, et al. Physical examination tests of the shoulder: a systematic review with meta-analysis of individual tests. *Br J Sports Med*. 2008 Feb;42(2):80-92; discussion 92.
145. Miller CA, Forrester GA, Lewis JS. The validity of the lag signs in diagnosing full-thickness tears of the rotator cuff: a preliminary investigation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008 Jun;89(6):1162-8.
146. Kim E, Jeong HJ, Lee KW, Song JS. Interpreting positive signs of the supraspinatus test in screening for torn rotator cuff. *Acta Med Okayama*. 2006 Aug;60(4):223-8.
147. Remvig L, Jensen DV, Ward RC. Are diagnostic criteria for general joint hypermobility and benign joint hypermobility syndrome based on reproducible and valid tests? A review of the literature. *J Rheumatol*. 2007 Apr;34(4):798-803.
148. Bustos-Saldaña R, Bustos-Mora A, Bustos-Mora R, Solís-Ruiz M de la L, Chávez-Chávez M de los Á, Aguilar-Núñez LM. Control de la glucemia en diabéticos tipo 2. Utilidad de mediciones en ayuno y posprandiales. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 43(5):393-9.

149. Petranova T, Vlad V, Porta F, Radunovic G, Micu MC, Nestorova R, et al. Ultrasound of the shoulder. *Med Ultrason*. 2012 Jun;14(2):133–40.
150. Martinoli C. Musculoskeletal ultrasound: technical guidelines. *Insights Imaging*. 2010 Jul;1(3):99–141.
151. Gravante G, Russo G, Pomara F, Ridola C. Comparison of ground reaction forces between obese and control young adults during quiet standing on a baropodometric platform. *Clin Biomech Bristol Avon*. 2003 Oct;18(8):780–2.
152. Butterworth PA, Landorf KB, Smith SE, Menz HB. The association between body mass index and musculoskeletal foot disorders: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012 Jul;13(7):630–42.
153. Irving DB, Cook JL, Menz HB. Factors associated with chronic plantar heel pain: a systematic review. *J Sci Med Sport Sports Med Aust*. 2006 May;9(1-2):11–22; discussion 23–4.
154. Gumina S, Candela V, Passaretti D, Latino G, Venditto T, Mariani L, et al. The association between body fat and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al*. 2014 Nov;23(11):1669–74.
155. Lin TT-L, Lin C-H, Chang C-L, Chi C-H, Chang S-T, Sheu WH-H. The Effect of Diabetes, Hyperlipidemia, and Statins on the Development of Rotator Cuff Disease: A Nationwide, 11-Year, Longitudinal, Population-Based Follow-up Study. *Am J Sports Med*. 2015 Sep;43(9):2126–32.
156. Beason DP, Tucker JJ, Lee CS, Edelstein L, Abboud JA,

- Soslowsky LJ. Rat rotator cuff tendon-to-bone healing properties are adversely affected by hypercholesterolemia. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al*. 2014 Jun;23(6):867–72.
157. Djerbi I, Chammas M, Mirous M-P, Lazerges C, Coulet B, French Society For Shoulder and Elbow (SOFEC). Impact of cardiovascular risk factor on the prevalence and severity of symptomatic full-thickness rotator cuff tears. *Orthop Traumatol Surg Res OTSR*. 2015 Oct;101(6 Suppl):S269–73.
 158. Gumina S, Arceri V, Carbone S, Albino P, Passaretti D, Campagna V, et al. The association between arterial hypertension and rotator cuff tear: the influence on rotator cuff tear sizes. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al*. 2013 Feb;22(2):229–32.
 159. Abboud JA, Kim JS. The effect of hypercholesterolemia on rotator cuff disease. *Clin Orthop*. 2010 Jun;468(6):1493–7.
 160. Ozgurtas T, Yildiz C, Serdar M, Atesalp S, Kutluay T. Is high concentration of serum lipids a risk factor for Achilles tendon rupture? *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2003 May;331(1-2):25–8.
 161. Del Buono A, Battery L, Denaro V, Maccauro G, Maffulli N. Tendinopathy and inflammation: some truths. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011 Mar;24(1 Suppl 2):45–50.
 162. Dunn WR, Kuhn JE, Sanders R, An Q, Baumgarten KM, Bishop JY, et al. Symptoms of pain do not correlate with rotator cuff tear severity: a cross-sectional study of 393 patients with a symptomatic atraumatic full-thickness rotator cuff tear. *J Bone Joint Surg Am*. 2014 May

- 21;96(10):793–800.
163. Yamamoto A, Takagishi K, Osawa T, Yanagawa T, Nakajima D, Shitara H, et al. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al*. 2010 Jan;19(1):116–20.
 164. Yamamoto A, Takagishi K, Osawa T, Yanagawa T, Nakajima D, Shitara H, et al. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al*. 2010 Jan;19(1):116–20.
 165. Lian OB. Prevalence of Jumper's Knee Among Elite Athletes From Different Sports: A Cross-sectional Study. *Am J Sports Med*. 2005 Feb 8;33(4):561–7.
 166. Kubo K, Yata H, Tsunoda N. Effect of gene polymorphisms on the mechanical properties of human tendon structures. *SpringerPlus*. 2013;2:343.
 167. Massidda M, Bachis V, Corrias L, Piras F, Scorcu M, Calò CM. Influence of the COL5A1 rs12722 on musculoskeletal injuries in professional soccer players. *J Sports Med Phys Fitness*. 2015 Jan 13;
 168. Lim S-T, Kim C-S, Kim W-N, Min S-K. The COL5A1 genotype is associated with range of motion. *J Exerc Nutr Biochem*. 2015 Jun;19(2):49–53.
 169. Mio F, Chiba K, Hirose Y, Kawaguchi Y, Mikami Y, Oya T, et al. A functional polymorphism in COL11A1, which encodes the alpha 1 chain of type XI collagen, is associated with susceptibility to lumbar disc herniation. *Am J Hum Genet*. 2007 Dec;81(6):1271–7.
 170. Mayorga-Vega D, Merino-Marban R, Viciana J. Criterion-

- Related Validity of Sit-and-Reach Tests for Estimating Hamstring and Lumbar Extensibility: a Meta-Analysis. *J Sports Sci Med*. 2014 Jan;13(1):1–14.
171. Ylinen JJ, Kautiainen HJ, Häkkinen AH. Comparison of active, manual, and instrumental straight leg raise in measuring hamstring extensibility. *J Strength Cond Res Natl Strength Cond Assoc*. 2010 Apr;24(4):972–7.
 172. Foster BP, Morse CI, Onambele GL, Williams AG. Human COL5A1 rs12722 gene polymorphism and tendon properties in vivo in an asymptomatic population. *Eur J Appl Physiol*. 2014;114(7):1393–402.
 173. Astolfi MM, Struminger AH, Royer TD, Kaminski TW, Swanik CB. Adaptations of the Shoulder to Overhead Throwing in Youth Athletes. *J Athl Train*. 2015 Jul;50(7):726–32.
 174. Menge TJ, Byram IR, Boykin RE, Bushnell BD. Labrum and rotator cuff injuries in the throwing athlete. *Phys Sportsmed*. 2015 Feb;43(1):65–72.
 175. Horsley IG, Fowler EM, Rolf CG. Shoulder injuries in professional rugby: a retrospective analysis. *J Orthop Surg*. 2013;8:9.
 176. Cohen SB, Towers JD, Bradley JP. Rotator cuff contusions of the shoulder in professional football players: epidemiology and magnetic resonance imaging findings. *Am J Sports Med*. 2007 Mar;35(3):442–7.
 177. Rudzki JR, Adler RS, Warren RF, Kadrmas WR, Verma N, Pearle AD, et al. Contrast-enhanced ultrasound characterization of the vascularity of the rotator cuff tendon: age- and activity-related changes in the intact

- asymptomatic rotator cuff. *J Shoulder Elb Surg Am Shoulder Elb Surg Al*. 2008 Feb;17(1 Suppl):96S – 100S.
178. Blevins FT, Hayes WM, Warren RF. Rotator cuff injury in contact athletes. *Am J Sports Med*. 1996 Jun;24(3):263–7.
 179. Sotolongo Aguilar G, Guzmán Sánchez MV, Carrillo H. ViBlioSOM: self-organizing maps to visualize bibliometric information. *Rev Esp Doc Científica* [Internet]. 2002 Dec 30 [cited 2015 Oct 30];25(4). Available from: <http://redc.revistas.csic.es/index.php/redc/article/view/281/337>
 180. Arias HPP, Ochoa DYJ. Desarrollo de un sistema inteligente para la clasificación de documentos ya digitalizados aplicando redes neuronales supervisadas. *Rev Tecnológica - ESPOL* [Internet]. 2015 Aug 28 [cited 2015 Oct 30];28(1). Available from: <http://rte.espol.edu.ec/index.php/tecnologica/article/view/346>
 181. Kohonen T. The self-organizing map. *Neurocomputing*. 1998 Nov;21(1-3):1–6.
 182. Torkkola K, Mike Gardner R, Kaysser-Kranich T, Ma C. Self-organizing maps in mining gene expression data. *Inf Sci*. 2001 Nov;139(1–2):79–96.
 183. Sarvesvaran S, Yin H. Visualisation of distributions and clusters using ViSOMs on gene expression data. 2004. 78 p.

VII. ANEXOS

Anexo 1: autorización comité ético.

D. Fernando A. Verdú Pascual, Profesor Titular de Medicina Legal y Forense, y Secretario del Comité Ético de Investigación en Humanos de la Comisión de Ética en Investigación Experimental de la Universitat de València,

CERTIFICA:

Que el Comité Ético de Investigación en Humanos, en la reunión celebrada el día 20 de noviembre de 2014, una vez estudiado el proyecto de investigación titulado:

"Análisis de los marcadores genéticos y otros factores de riesgo asociados a la tendinopatía del miembro superior", número de procedimiento H1409657453224, cuyo investigador responsable es D. Yasser Alakhdar Mohmara,

ha acordado informar favorablemente el mismo dado que se respetan los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y cumple los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

Y para que conste, se firma el presente certificado en Valencia, a veintisiete de noviembre de dos mil catorce.

FERNANDO ALEJO|
VERDU|PASCUAL
 2014.12.01
 08:27:32 +01'00'

Anexo 2: consentimiento informado.

1.- Identificación y descripción del procedimiento.

“Estudio del comportamiento genético y valoración física en las tendinopatías”.

El procedimiento que se le propone consistirá en la realización de un/unos análisis genético/s a partir de una muestra de sangre para detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos de material genético, pudiendo incluir pruebas indirectas para la detección de productos génicos o metabolitos específicos indicativos de cambios genéticos determinados y una valoración física mediante test de movilidad y estudio de ecografía.

2.- Objetivo.

La finalidad de todos los análisis que se le proponen, así como aquellos que se le pudieran hacer en un futuro es, sobre todo, detectar posibles mutaciones, poder analizar el riesgo de padecer una tendinopatía y proceder a la correcta caracterización / diagnóstico de las tendinopatías y la optimización del manejo clínico de la misma.

Debe saber, en cualquier caso, que se le informará verbalmente de los resultados de los mismos.

Las muestras destinadas al análisis genético, incluyendo las pruebas indirectas para la detección de productos génicos o metabolitos específicos indicativos de cambios genéticos determinados, se realizarán en los distintos laboratorios acreditados para tal fin de la institución que está colaborando en este estudio: anatomía patológica, análisis clínicos, hematología, microbiología, genética y biología molecular.

Las muestras, una vez procesadas, se almacenarán en la facultad de Medicina, laboratorios de la Universidad de Valencia durante el tiempo necesario para realizar todo el proceso de análisis descrito y a continuación serán destruidas, salvo que se estime la conveniencia de otros usos para lo que se requerirá, nuevamente, su consentimiento.

En el caso en el que los análisis genéticos se deban hacer fuera de la Institución que le está prestando asistencia, sus datos de identificación personales serán debidamente codificados.

3.- Beneficios esperados.

Los resultados del análisis genético se evaluarán teniendo en cuenta los antecedentes clínicos personales y familiares, los resultados de la exploración física, las pruebas complementarias y la interpretación clínica por el personal facultativo. En todo momento será debidamente informado de las repercusiones que los análisis genéticos y físicos vayan a tener sobre el manejo clínico de su patología si la hubiera.

4.- Consecuencias previsibles de su realización.

Es posible que los estudios realizados sobre sus muestras aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Tiene derecho tanto a ser informado como a que no se le informe de sus datos genéticos y otros datos personales obtenidos en el estudio. A estos efectos, se entenderá que desea recibir tal información salvo que manifieste lo contrario.

Estos datos pueden repercutir en algunos miembros de su familia, por lo cual usted valorará la conveniencia de transmitirles dicha información.

5.- Consecuencias previsibles de su no realización y derecho de revocación del consentimiento.

La decisión de no realizarse el estudio genético es totalmente voluntaria, pudiendo negarse e incluso pudiendo revocar su consentimiento en cualquier momento, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión de ningún tipo.

6.- Protección de datos personales y confidencialidad.

Los datos resultantes de los análisis se almacenarán en el archivo de la unidad.

Los profesionales sanitarios del centro tendrán acceso a los datos que consten en su historia clínica en tanto sea pertinente para la asistencia que le presten. El personal que acceda a los

datos genéticos en el ejercicio de sus funciones quedará sujeto al deber de secreto de forma permanente.

Ha de saber que la información sobre sus datos personales y de salud serán incorporados y tratados en una base de datos informatizada cumpliendo con las garantías que establece la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y la legislación sanitaria aplicable.

Los datos genéticos de carácter personal se conservarán durante un periodo mínimo de 5 años, tras los cuales podrá solicitar su cancelación. Para solicitar la cancelación deberá hacerlo por escrito y dirigirse a los profesionales del centro que le propuso la colaboración. En caso de que usted no solicitara dicha cancelación, los datos se mantendrán indefinidamente.

Declaración del paciente: D/Dña.....de.....años de
edad, con domicilio en

. DNI

DECLARO Que el/la Dr./Dra....., me ha explicado el procedimiento a seguir para el estudio de genética y sangre. También se me ha informado de que podemos ser portadores de variantes genéticas que pueden predisponer al desarrollo de enfermedades tendinosas.

Manifiesto que estoy satisfecho/a con la información recibida, que se me ha informado verbalmente de los procedimientos de análisis genético y físico a los que voy a ser sometido, que he podido hacer las preguntas que he estimado conveniente, a las que se ha respondido adecuadamente, y que comprendo el alcance del procedimiento.

En Valencia a.....de.....de 20.....

Fdo:

Anexo 3: hoja de registro de datos.

		Hombro	
Sujeto:		Clasificación:	
Consentimiento:		Lado dominante:	
Glucemia:			
Escala actividad hombro:			
DASH:			
Cuestionario de genética:			
Extracción:			
Ecografía			
		Derecho	Izquierdo
Hombro			
Supraespinoso			
Infraespinoso			
TLB			
Subescapular			

Valoración ROM (º)			
Hombro		Derecho	Izquierdo
	Flexión		
	Extensión		
	Abducción		
	Aducción		
	Rot externa		
	Rot interna		
	Circunducción		

Test específicos (+/-)			
Hombro			
	Jobe		
	Gerber		
	Patte		
	Drop Sign		

Escala Beighton (0-1)			
	Quinto dedo		
	Pulgar		
	Codo		
	Rodilla		
	Flexión tronco		
	Total (sobre 9):		
	Mayor que 6 (+):		

Anexo 4: cuestionario de genética básica.

A. Datos personales					
Apellidos					
Nombre					
Dirección					
		Código Postal			
E-mail			Teléfono		
Fecha de nacimiento	DD/MM/YYYY		Móvil		
Altura (cm)			Sexo	Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>	
Peso (kg)		Circunferencia cintura (cm)		IMC	
Lesiones pasadas:			Actualmente:		
Ocupación:					
Ocupación antes de la lesión:					
Raza (Solo requerido y usada para propósitos científicos))	Negra/Africana <input type="checkbox"/> Blanca <input type="checkbox"/> India <input type="checkbox"/> Asiática <input type="checkbox"/>				
Ancestros	Padre		Desconocido <input type="checkbox"/>		
	Madre		Desconocida <input type="checkbox"/>		
País de nacimiento					

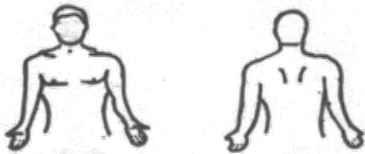
Mano dominante	Izquierda <input type="checkbox"/>	Derecha <input type="checkbox"/>	Ambidiestro <input type="checkbox"/>
Pierna dominante	Izquierda <input type="checkbox"/>	Derecha <input type="checkbox"/>	Ambidiestro <input type="checkbox"/>
Conoces tu grupo sanguíneo?	No Sí A neg A pos B neg B pos O neg O pos AB neg AB pos		

Sección B. Detalles deportivos.			
Por favor describa su participación en actividades deportivas.			
Use un formulario adicional si lo requiere.			
Tipo de deporte(s) en los que ha participado, nómbrelos.	Deporte principal 1	Otro deporte 2	Otro deporte 3
Participación actual o pasada	Actual <input type="checkbox"/> Pasado <input type="checkbox"/>	Actual <input type="checkbox"/> Pasado <input type="checkbox"/>	Actual <input type="checkbox"/> Pasado <input type="checkbox"/>
Año de inicio			
Número de años de participación			
Años compitiendo			
Profesional o amateur			
Horas entrenamiento por semana (0-3 meses)			
Horas entrenamiento por semana (4-12 meses)			
Horas entrenamiento por semana (13-24 meses)			
Tipo de deporte(s) en los que ha participado, nómbrelos.	Otro deporte 4	Otro deporte 5	Otro deporte 6
Participación actual o pasada	Actual <input type="checkbox"/> Pasado <input type="checkbox"/>	Actual <input type="checkbox"/> Pasado <input type="checkbox"/>	Actual <input type="checkbox"/> Pasado <input type="checkbox"/>
Año de inicio			

Número de años de participación			
Años compitiendo			
Profesional o amateur			
Horas entrenamiento por semana (0-3 meses)			
Horas entrenamiento por semana (4-12 meses)			
Horas entrenamiento por semana (13-24 meses)			

Sección C. Estilo de vida y hábitos.			
Es fumador?		Fumador actual <input type="checkbox"/>	Ex fumador <input type="checkbox"/> Nunca <input type="checkbox"/>
Si su respuesta es afirmativa, por favor conteste lo siguiente	Años fumando:		Si paró, ¿hace cuántos años?:
	Numero de cigarros al día:		
De media, cuanto alcohol consume a la semana de vino, cerveza, cócteles.		_____ vasos de cerveza/semana _____ vasos de vino/semana _____ cócteles	
Historia familiar.			
Algún miembro de su familia padece de hipertensión o colesterol alto?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
Algún miembro de su familia padece diabetes?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Tipo 1 Tipo 2		
Hay alguna historia familiar de Artritis?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		En caso afirmativo, ¿qué tipo? Reumatoide <input type="checkbox"/> Osteoartritis <input type="checkbox"/> Otra <input type="checkbox"/>

Medicamentos	En caso afirmativo, ¿cuánto tiempo?	
Ha tomado alguna vez corticosteroides orales (tabletas de Cortisona)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuántas veces?	<input type="checkbox"/> 3 meses <input type="checkbox"/> 6 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 24 o más meses
Alguna vez le han inyectado corticoesteroides?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuántas veces?	<input type="checkbox"/> 3 meses <input type="checkbox"/> 6 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 24 o más meses
Alguna vez le han inyectado corticoesteroides alrededor de un tendón?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuántas veces?	<input type="checkbox"/> 3 meses <input type="checkbox"/> 6 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 24 o más meses
Alguna vez ha usado anabolizantes esteroideos?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuántas veces?	<input type="checkbox"/> 3 meses <input type="checkbox"/> 6 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 24 o más meses
¿Alguna vez ha utilizado antibióticos fluoroquinolonas?	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> ¿Cuántas veces?	<input type="checkbox"/> 3 meses <input type="checkbox"/> 6 meses
		<input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 24 o más meses
En caso afirmativo, señale cuál		
Que medicamentos está tomando actualmente?		
Tiene alguna alergia?		

Sección D. Detalles médicos generales.		
Historia médica pasada		
Ha tenido alguna lesión tendinosa?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, especifique cuál	Pie y tobillo:	Tendón de Aquiles <input type="checkbox"/>
		Tibial posterior <input type="checkbox"/>
		Fascia plantar <input type="checkbox"/>
	Rodilla:	Tendón rotuliano <input type="checkbox"/>
	Codo y muñeca:	Epicondíleos <input type="checkbox"/>
		Epitrocleares <input type="checkbox"/>
		Otros muñeca <input type="checkbox"/>
	Hombro:	Subescapular <input type="checkbox"/>
		Supraespinoso <input type="checkbox"/>
		Infraespinoso <input type="checkbox"/>
Redondo menor <input type="checkbox"/>		
Otras: _____		
Marque dónde se localiza su dolor:		
Ha tenido alguna lesión ligamentosa?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
En caso afirmativo, especifique cuál	Lig. hombro <input type="checkbox"/>	Lig. muñeca <input type="checkbox"/>

	Lig. codo <input type="checkbox"/>		Lig. dedos <input type="checkbox"/>
	Rodilla (anterior) <input type="checkbox"/>		Rodilla (posterior) <input type="checkbox"/>
	Rodilla (interno) <input type="checkbox"/>		Rodilla (externo) <input type="checkbox"/>
	Lig. lateral externo tobillo <input type="checkbox"/>		Lig. Lateral interno tobillo <input type="checkbox"/>
	Lig. espinales <input type="checkbox"/>		Otros <input type="checkbox"/>
Sabe si alguien de su familia ha padecido lesiones tendinosas?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	En caso afirmativo especifique parentesco _____y tipo _____	
Sabe si alguien de su familia ha padecido lesiones ligamentosas?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	En caso afirmativo especifique parentesco _____y tipo _____	
Ha sufrido alguna de las siguientes patologías capsulares?	<input type="checkbox"/> Luxación aguda de hombro <input type="checkbox"/> Inestabilidad crónica <input type="checkbox"/> Otras: _____		
Sufre algunas de las siguientes condiciones médicas?:			
<input type="checkbox"/> Hipertensión	<input type="checkbox"/> Angina/infarto	<input type="checkbox"/> Asma	
<input type="checkbox"/> Enfisema	<input type="checkbox"/> Artritis reumatoide	<input type="checkbox"/> Osteoartritis	
<input type="checkbox"/> Tumor maligno (cáncer)	<input type="checkbox"/> Colesterol elevado	<input type="checkbox"/> Desórdenes adrenérgicos	
<input type="checkbox"/> Patología de riñón	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> Desórdenes de tiroides	
<input type="checkbox"/> Amiloidosis.	En caso afirmativo, qué tipo? _____		
Sufre de alguna otra patología del tejido conectivo o reumatológica?	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
En caso afirmativo, señale a continuación:			

Ha sido sometido a alguna operación? (Indique tipo y fecha)	
Si es mujer:	
¿A qué edad tuvo su primera menstruación? (años)	
¿Está tomando actualmente algún tipo de anticonceptivos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
En caso afirmativo, ¿qué tipo?	<input type="checkbox"/> Píldora <input type="checkbox"/> Inyección <input type="checkbox"/> DIU
Actualmente usted	<input type="checkbox"/> Pre-menopáusica (±12 ciclos al año en intervalos de 23-33 días y sangrado de 3-7 días) <input type="checkbox"/> Menopáusica (ciclos irregulares y menos frecuentes) <input type="checkbox"/> Post-menopáusica (no presenta la menstruación) ¿Desde hace cuanto tiempo se encuentra en ésta última etapa?

Anexo 5: cuestionario nivel de actividad del hombro.

Por favor indique con una “x” con qué frecuencia es capaz de realizar las siguientes tareas en el momento que menos dolor haya experimentado y mayor actividad podía realizar, en el último año.

	Nunca o menos de una vez al mes	1 vez al mes	1 vez a la semana	Más de 1 vez a la semana	Diariamente
Transportar objetos de 3.5 Kg o más (como la bolsa de la compra)					
Llevar objetos por encima de la cabeza					
Elevar peso o entrenar pesas con los brazos					
Realizar movimientos oscilatorios (como golpear una pelota de tenis, de golf, beisbol u objetos similares).					
Elevar objetos de 11 Kg o más (como 3 garrafas de agua). No incluye levantamiento de peso.					

Para cada una de las siguientes cuestiones, por favor marque con un círculo la que mejor describa su participación en las actividades propuestas.

1) ¿Participa en algún deporte de contacto (como por ejemplo fútbol Americano, rugby, fútbol, baloncesto, boxeo, lacrosse, artes marciales,...)?

- A .No
- B. Sí, de manera recreativa.
- C. Sí, deporte federado.
- D. Sí, a nivel profesional.

2) Participa en algún deporte que involucre lanzamientos por encima de la cabeza (como beisbol, cricket, quarterback en fútbol Americano), saques por encima de la cabeza (como tenis o voleibol) o natación de distancia?.

- A .No
- B. Sí, de manera recreativa.
- C. Sí, deporte federado.
- D. Sí, a nivel profesional.

Anexo 6: DASH.

Cuestionario de Discapacidad del Brazo, Hombro y Mano (DASHe)

Califique su capacidad para realizar las siguientes actividades durante la última semana marcando con un círculo el número que figura bajo la respuesta correspondiente	Sin dificultad	Dificultad leve	Dificultad moderada	Dificultad severa	Incapaz
1. Abrir un bote apretado o nuevo	1	2	3	4	5
2. Escribir	1	2	3	4	5
3. Girar una llave	1	2	3	4	5
4. Preparar una comida	1	2	3	4	5
5. Empujar una puerta pesada para abrirla	1	2	3	4	5
6. Colocar un objeto en un estante por encima de la cabeza	1	2	3	4	5
7. Realizar tareas domésticas pesadas (p. ej., limpiar paredes o fregar suelos)	1	2	3	4	5
8. Cuidar plantas en el jardín o la terraza	1	2	3	4	5
9. Hacer una cama	1	2	3	4	5
10. Llevar una bolsa de la compra o una cartera	1	2	3	4	5
11. Llevar un objeto pesado (más de 5 kg)	1	2	3	4	5
12. Cambiar una bombilla que esté por encima de la cabeza	1	2	3	4	5
13. Lavarse o secarse el pelo	1	2	3	4	5
14. Lavarse la espalda	1	2	3	4	5
15. Ponerse un jersey	1	2	3	4	5
16. Usar un cuchillo para cortar alimentos	1	2	3	4	5
17. Actividades recreativas que requieren poco esfuerzo (p. ej., jugar a las cartas, hacer punto)	1	2	3	4	5
18. Actividades recreativas en las que se realice alguna fuerza o se soporte algún impacto en el brazo, el hombro o la mano (p. ej., golf, tenis, dar martillazos)	1	2	3	4	5
19. Actividades recreativas en las que mueva libremente el brazo, el hombro o la mano (p. ej., jugar a ping-pong, lanzar una pelota)	1	2	3	4	5
20. Posibilidad de utilizar transportes (ir de un sitio a otro)	1	2	3	4	5
21. Actividades sexuales	1	2	3	4	5
22. Durante la semana pasada, ¿en qué medida el problema de su brazo, hombro o mano interfirió en su actividades sociales con la familia, amigos, vecinos o grupos? (Marque el número con un círculo)	Nada 1	Ligeramente 2	Moderadamente 3	Mucho 4	Extremadamente 5
23. Durante la semana pasada, ¿el problema de su brazo, hombro o mano limitó sus actividades laborales u otras actividades de la vida diaria? (Marque el número con un círculo)	Nada limitado 1	Ligeramente limitado 2	Moderadamente limitado 3	Muy limitado 4	Incapaz 5
Valore la gravedad de los siguientes síntomas durante la semana pasada (marque el número con un círculo)	Nula 1	Leve 2	Moderada 3	Severa 4	Extrema 5
24. Dolor en el brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
25. Dolor en el brazo, hombro o mano cuando realiza una actividad concreta	1	2	3	4	5
26. Sensación punzante u hormigueo en el brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
27. Debilidad en el brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
28. Rigidez en el brazo, hombro o mano	1	2	3	4	5
29. Durante la semana pasada, ¿cuánta dificultad tuvo para dormir a causa del dolor en el brazo, hombro o mano? (Marque el número con un círculo)	Ninguna dificultad 1	Dificultad leve 2	Dificultad moderada 3	Dificultad severa 4	Tanta dificultad que no puede dormir 5
30. Me siento menos capaz, con menos confianza y menos útil, a causa del problema en el brazo, hombro o mano (marque el número con un círculo)	Totalmente en desacuerdo 1	En desacuerdo 2	Ni de acuerdo ni en desacuerdo 3	De acuerdo 4	Totalmente de acuerdo 5

Módulo de Deportes y Artes Plásticas (DASHe). Opcional

Las siguientes preguntas se refieren al impacto que tiene su problema del brazo, hombro o mano cuando toca un instrumento musical o practica deporte o en ambos casos. Si practica más de un deporte o toca más de un instrumento (o si practica un deporte y toca un instrumento), responda en relación con aquella actividad que sea más importante para usted. Si no practica deportes ni toca instrumentos musicales, no es necesario que rellene esta sección

Indique el deporte o el instrumento que sea más importante para usted:

Marque con un círculo el número que mejor describa su capacidad física durante la semana pasada. ¿Tuvo alguna dificultad...	Ninguna dificultad 1	Dificultad leve 2	Dificultad moderada 3	Dificultad severa 4	Incapaz 5
1. ... para usar su técnica habitual al tocar el instrumento o practicar el deporte?	1	2	3	4	5
2. ... para tocar el instrumento musical o para practicar el deporte a causa del dolor en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5
3. ... para tocar el instrumento musical o para practicar el deporte tan bien como quisiera?	1	2	3	4	5
4. ... para tocar el instrumento o practicar el deporte durante el tiempo que suele dedicar habitualmente a hacerlo?	1	2	3	4	5






Módulo Laboral (DASHe). Opcional

Las siguientes preguntas se refieren al impacto que tiene su problema del brazo, hombro o mano sobre su capacidad para trabajar (incluido el trabajo doméstico, si es su tarea principal). Si no trabaja no es necesario que rellene esta sección

Indique en qué consiste su oficio/trabajo:

Marque con un círculo el número que mejor describa su capacidad física durante la semana pasada. ¿Tuvo alguna dificultad...	Ninguna dificultad 1	Dificultad leve 2	Dificultad moderada 3	Dificultad severa 4	Incapaz 5
1. ... para usar su forma habitual de realizar su trabajo?	1	2	3	4	5
2. ... para realizar su trabajo habitual a causa del dolor en el brazo, hombro o mano?	1	2	3	4	5
3. ... para realizar su trabajo tan bien como quisiera?	1	2	3	4	5
4. ... para realizar su trabajo durante el tiempo que suele dedicar habitualmente a hacerlo?	1	2	3	4	5

Anexo 7: test de Beighton.

Articulación		Hallazgo	Puntos
Quinto dedo izquierdo		Dorsiflexión pasiva > 90º	1
		Dorsiflexión pasiva <= 90º	0
Quinto dedo derecho		Dorsiflexión pasiva > 90º	1
		Dorsiflexión pasiva <= 90º	0
Pulgar izquierdo		Toca el antebrazo con el pulgar	1
		No se aproxima hacia el antebrazo	0
Pulgar derecho		Toca el antebrazo con el pulgar	1
		No se aproxima hacia el antebrazo	0
Codo izquierdo		Hiperextiende > 10º	1
		Extensión <= 10	0
Codo derecho		Hiperextiende > 10º	1
		Extensión <= 10	0
Rodilla izquierda		Hiperextiende > 10º	1
		Extensión <= 10	0
Rodilla derecha		Hiperextiende > 10º	1
		Extensión <= 10	0
Flexión de tronco con rodillas extendidas		Palmas y manos llegan al suelo	1
		Palmas y manos no tocan el suelo	0

Total (sobre 9):
Positivo si mayor que 6

